

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

INFEÇÃO POR VÍRUS ÉBOLA: TRANSMISSÃO E CONTROLO DE INFEÇÃO

Maria Vaz Cunha

Orientador:

Doutor Arlindo Paulo de Sá Guimas

PORTO, JUNHO 2016

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar para
obtenção do grau de Mestre em Medicina

TÍTULO

Infeção por Vírus Ébola: Transmissão e Controlo de Infeção

ESTUDANTE

Maria Vaz Cunha

6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº de aluno: 201005985

Contacto Telefónico: +351936392967

Correio Eletrónico: mariavazcunha16@live.com.pt

ORIENTADOR

Arlindo Paulo de Sá Guimas

Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Porto

Professor Convidado de Medicina II do MIM do ICBAS/CHP

AFILIAÇÃO

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Junho de 2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Arlindo Guimas pela orientação e disponibilidade ao longo do processo de elaboração da presente tese, principalmente pela motivação que me deu para abraçar este tema.

Agradeço aos meus pais, Miguel e Nita, por toda a paciência, ajuda e carinho nos momentos de maior dificuldade; aos meus avós e às minhas primas, em especial a minha avó Marília e a minha prima Carla, por me terem ajudado a redigir o resumo em inglês; ao meu irmão João, ao meu amigo José Miguel Fernandes e às minhas amigas Marta Pereira, Luísa Teixeira, Ana Silva, Teresa Mendes, Carolina Fernandes, Joana Barroco e Teresa Mota, pela sua amizade e me terem proporcionarem momentos de animação e distração ao longo da realização desta dissertação.

A todos um enorme Obrigado.

“Se quiser ir rápido, vá sozinho. Se quiser ir longe, vá acompanhado”

Provérbio Africano

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| AGRADECIMENTOS | 2 |
| ABREVIATURAS | 4 |
| RESUMO | 5 |
| PALAVRAS-CHAVE | 5 |
| ABSTRACT | 6 |
| KEYWORDS | 6 |
| INTRODUÇÃO | 7 |
| OBJETIVOS | 9 |
| MATERIAL E MÉTODOS | 9 |
| DESENVOLVIMENTO | 10 |
| Transmissão | 10 |
| Os potenciais reservatórios naturais e o início das epidemias | 10 |
| Transmissão entre humanos | 11 |
| Fatores Relacionados com a Transmissão | 12 |
| Prevenção da Transmissão | 16 |
| Medidas de Controlo e Prevenção | 17 |
| CONCLUSÃO | 27 |
| REFERÊNCIAS | 28 |
| ANEXOS | 44 |

ABREVIATURAS

AO: África Ocidental

BEBOV: *Ebolavirus Bundibugyo*

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CMV: Citomegalovírus

DNA: *Deoxyribonucleic Acid*

EBOV: *Ebolavirus*

EPP: Equipamento de Proteção Pessoal

HPIV3: *Human parainfluenza virus type 3*

MARV: Marburgvirus

OMS: Organização Mundial de Saúde

PNH: Primatas Não Humanos

PS: Profissionais de Saúde

RABV: *Rabies virus*

rAd5: *Recombinant adenovirus serotype 5*

RDC: República Democrática do Congo

RNA: *Ribonucleic Acid*

RT-PCR: *Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*

SEBOV: *Ebolavirus Sudan*

TFEBOV: *Ebolavirus Taï Forest*

VEEV: Vírus de Encefalite Equina Venezuelana

VLPs: *Virus-Like Particles*

VSV: *Vesicular stomatitis virus*

ZEBOV: *Ebolavirus Zaire*

RESUMO

Introdução: A doença por vírus Ébola, conhecida desde 1976, causou já vários surtos, sendo o último responsável por mais de 11,000 mortes, incluindo um número sem precedentes de trabalhadores da área da saúde.

Objetivos: Este trabalho pretende fazer uma revisão bibliográfica das várias vias de transmissão, das medidas de controlo e prevenção da infeção e das vacinas em estudo.

Desenvolvimento: A transmissão do vírus Ébola inicia-se, em geral, pelo contacto com morcegos, que parecem ser o principal reservatório do vírus. Recentemente foi sugerida a hipótese de o homem poder ser considerado um reservatório, visto que, após aparente cura da infeção, pode manter o vírus em locais santuário (testículo, olho, sistema nervoso central, glândula mamária), sendo que a transmissão sexual já foi documentada. A transmissão Humano-Humano, cuja principal via parece ser o contacto direto com os fluídos corporais de doentes, poderá englobar outros tipos de transmissão, como a transmissão por aerossóis. As medidas de controlo de infeção, baseadas na deteção precoce e isolamento dos doentes, na monitorização dos contactos e na realização de funerais seguros, são essenciais na contenção das epidemias. Existem vários tipos de vacinas em estudo, parecendo ser eficazes e seguras em estudos de fase I e II e com resultados promissores nos que decorrem em fase III.

Conclusões: A doença por vírus Ébola apresenta uma alta taxa de mortalidade, relacionada com a virulência do agente, a ausência de terapêuticas eficazes e a dificuldade de implementação de medidas de controlo de infeção. O conhecimento do reservatório e das vias de transmissão é fundamental para o estabelecimento das medidas de controlo de infeção. Num futuro próximo prevê-se que o uso de vacinas, como prevenção primária, possa evitar o aparecimento ou a propagação dos surtos.

PALAVRAS-CHAVE

Ébola, Transmissão, Morcegos, Sexual, Prevenção, Vacinas

ABSTRACT

Introduction: The Ebola virus disease has been known since 1976 and has originated several outbreaks, the latest of which was responsible for killing 11,000, including an unprecedented amount of healthcare workers.

Objectives: The aim of this work is to make a bibliographic review of the several ways of transmission, control and preventive measures for this infection and the vaccines in study.

Development: The Ebola virus is first transmitted through contact with bats; they seem to be the main reservoirs. It has been recently suggested that man may be a reservoir for this disease, since the virus may remain in sanctuary sites (testes, eye, central nervous system and mammary gland) after the cure, and sexual transmission has already been documented. Human-to-human transmission seems to happen mostly by direct contact with the bodily fluids of sick patients, but may encompass other kinds of transmission, as the transmission by aerosol. The measures for infection control are based on early detection and patient isolation, contact monitorization, and safe funerals. They are essential to contain epidemics. Several kinds of vaccines are being studied, and have been found efficient and safe in Phase I and Phase II studies, with promising results for the ongoing Phase III studies.

Conclusions: The virus Ebola disease has a high mortality rate due to the agent virulence, the absence of effective treatment and the difficulty of implementing measures to control the infection. The knowledge of the reservoir and the ways of transmission is essential to establish measures for the infection control. In a near future may be foreseen that the use of vaccines as primary prevention, may avoid the beginning and propagation of outbreaks.

KEYWORDS

Ebola, Transmission, Bats, Sexual, Prevention, Vaccines

INTRODUÇÃO

O *Ebolavirus* (EBOV), assim denominado devido ao rio Ébola na República Democrática do Congo (RDC), junto ao qual foi identificado o primeiro surto da doença em 1976 (1), pertence à família *Filoviridae* (2), representada por vírus de dupla cadeia de RNA, negativos, não-segmentados, lineares e capsulados (3), da ordem dos *Mononegavirales*. O *Ebolavirus* e o *Marburgvirus* (MARV) são dois géneros de Filovirus que causam doença severa em humanos (4). Em 2011, um terceiro género desta família, denominado *Cuevavirus*, foi descrito numa colheita de tecidos de um morcego morto em 2002 no Norte de Espanha. O potencial patogénico do *Cuevavirus* para os humanos permanece desconhecido (1).

Dentro do género *Ebolavirus*, são reconhecidas cinco espécies de vírus: *Ebolavirus Zaire* (ZEBOV), *Sudan* (SEBOV), *Reston*, *Tai Forest* (TFEBOV)/*Ivory Coast* e *Bundibugyo* (BEBOV) (Figura 1 - Anexos) (1,3,5,6). Todas mostraram ser patogénicas para humanos, exceto a *Reston* (7). A espécie ZEBOV foi a causadora da recente epidemia na África Ocidental (AO) (4) e, juntamente com a *Sudan* associam-se a uma maior taxa de mortalidade (1).

Dada a sua alta taxa de transmissão e mortalidade, foi considerado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) como um potencial agente de bioterrorismo de categoria A (maior prioridade) (8).

O reservatório natural do vírus parece ser o morcego, com algumas espécies implicadas (*Epomops franqueti*, *Hypsignathus monstrosus* e *Myonycteris torquata*) (1,9). Desconhece-se de que forma este mamífero voador adquire o vírus. Contudo parece não desenvolver doença, apesar de, possivelmente, manter este vírus no seu organismo por longos períodos (1,2). Existe ainda evidência de que os morcegos podem excretar o vírus através das fezes (10). É do manuseamento deste mamífero, geralmente para consumo alimentar (contacto com sangue, fluídos corporais e vísceras), que parece resultar o início da cadeia de transmissão para humanos, ou então para outros animais, mais frequentemente primatas não humanos (PNH), que podem, por sua vez, transmitir o vírus aos humanos (2).

A doença por EBOV é classificada como uma importante zoonose africana (3), que pode ocorrer durante qualquer estação do ano e afetar qualquer pessoa, independentemente da raça ou sexo (11). Os pacientes com doença por EBOV geralmente apresentam, 6-12 dias após a exposição (12), síndrome febril inespecífico, com arrepios, cefaleias, dores musculares, astenia e perda de apetite (4), o que pode levar a confusão diagnóstica com outras patologias endémicas, como o dengue e a malária (7). Posteriormente surge dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia, levando

a perdas de volume significativas. Estas são geralmente responsáveis pela grande mortalidade atribuída ao vírus, também fortemente relacionada com os poucos recursos de saúde das regiões onde ocorrem as epidemias (6,12).

As perdas de volume em conjunto com alterações ao nível da coagulação (3), resultantes da ação direta do vírus, levam a que os pacientes entrem rapidamente em choque e falência multiorgânica (5,13), conduzindo à morte, maioritariamente, durante a segunda semana da doença (3,4). Apesar de ser conhecida como “febre hemorrágica”, o sangramento major não ocorre na maioria dos pacientes e é sobretudo observado, em estádios avançados da doença (3,4,6,12). Caracteristicamente, os pacientes que sobrevivem à infeção, começam a demonstrar sinais de melhoria clínica, durante a segunda semana de doença (4).

O surto de 2013-2016 de EBOV foi maior do que todos os anteriores surtos em conjunto (14) e causou mais de 11, 000 mortes (1,15), com cerca de 28,500 casos suspeitos e confirmados laboratorialmente (de entre os quais, 881 referentes a PS, com cerca de 60% de mortalidade) (3) e com consequências económicas gravíssimas para os países afetados (16). Apesar desta epidemia ter sido declarada oficialmente, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 25 de Março de 2014, ter-se-á iniciado na Guiné Conacri em Dezembro de 2013, numa zona rural, espalhando-se rapidamente para países vizinhos (Libéria e Serra Leoa), onde se estabeleceu em cidades populosas (3,17). Outras nações próximas também foram atingidas: viajantes para o Senegal, Nigéria e Mali, infetados com EBOV, deram origem a grupos de casos, que não tomaram proporções mais elevadas devido a um intenso esforço de controlo de infeção nesses países. Este esforço, associado à ajuda internacional, permitiu debelar a epidemia nos três países onde esta se iniciou (1,3,17).

A atenção internacional aumentou substancialmente devido a casos ocorridos em países, que pareciam inatingíveis, como os Estados Unidos da América, Espanha, Reino Unido, Itália, Canadá e Tailândia, demonstrando a capacidade de disseminação do vírus e a importância do cumprimento estrito das medidas de controlo de infeção para impedir a sua progressão (3,11,14).

Dado não existir terapêutica eficaz (exceto a de suporte), o surto geralmente é controlado através da implementação de medidas específicas de controlo de infeção (1). Em África, tem especial importância a realização dos funerais em segurança, uma vez que, tradicionalmente, em algumas regiões, implicam contacto íntimo com o cadáver (3).

No futuro, formas de imunização específica, que tem vindo a ser desenvolvida (1), parecem ser capazes de proteger os Humanos e os PNH para esta doença (4).

OBJETIVOS

O objetivo principal do presente artigo de revisão bibliográfica é a realização de um levantamento equilibrado dos desenvolvimentos mais recentes acerca do EBOV, tendo em conta as evidências e informações reunidas desde os primeiros surtos conhecidos até à atualidade, centrando-se, de forma mais específica, nas várias vias de transmissão, nas medidas de controlo e prevenção desta infeção e nas vacinas em estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

De forma alcançar os objetivos mencionados procedeu-se à realização de um pesquisa *online*, recorrendo preferencialmente à base de dados PUBMED e às páginas da OMS e da CDC. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram “Ébola”, “Transmissão”, “Morcegos”, “Sexual”, “Prevenção” e “Vacinas” (pesquisadas na língua inglesa). A maioria dos artigos selecionados é dos últimos 10 anos, e incluem revisões, estudos e notícias do tema no qual se foca este trabalho.

DESENVOLVIMENTO

Transmissão

Os potenciais reservatórios naturais e o início das epidemias

Embora nunca tenha sido demonstrado, há dados que sugerem fortemente que os morcegos sejam o reservatório natural mais provável do EBOV e essa possibilidade tem sido intensamente estudada (10,18,19). Com efeito, embora tal nunca tenha sucedido com este vírus, já foi possível identificar outro vírus da mesma família, e causador de uma doença muito semelhante, o MARV, num morcego africano (20). A presença do mesmo vírus, na saliva, após inoculação nesse animal, também foi demonstrada (21).

Têm sido propostas várias hipóteses para esta espécie poder albergar o vírus, sem desenvolver doença (19,22,23). Os morcegos africanos vivem em proximidade com os humanos, sendo frequentemente manuseados por estes e fazendo, muitas vezes, parte integrante da dieta (14,24). Na origem da epidemia de AO em 2013, suspeita-se da possibilidade de contacto, do caso inicial, com morcegos (25). Estes podem fazer parte da dieta de outros animais, como os PNH (26). O contacto dos morcegos com alimentos de outros animais (fruta) (14) foi sugerido como forma de contágio, com um possível impacto profundo nalgumas populações (2,27). Uma vez que os PNH também desenvolvem doença grave e em geral fatal quando infetados pelo EBOV, não podem ser considerados como reservatórios. Poderão antes ser vistos como amplificadores da disseminação inicial do vírus (Figura 2 - Anexos) (28) .

Em duas epidemias anteriores houve aparente relação com o manuseamento de carcaças de chimpanzés (29,30), e em outras pareceu evidenciar-se relação com o manuseamento de carcaças de antílopes (27). Outros estudos sugeriram a possibilidade de infeção por EBOV em animais domésticos, sem nunca ter sido demonstrada a transmissão a partir destes animais a humanos, com exceção da transmissão da espécie Reston (não patogénica para humanos) a partir de porcos (31).

Na sequência da última epidemia na AO, tem sido discutida a possibilidade de o próprio homem poder ser considerado um reservatório (28). Foi descrito um caso de transmissão sexual do vírus a partir de um sobrevivente de EBOV, com resultados negativos de RT-PCR (*Reverse-transcription polymerase chain reaction*) no sangue, mais de 150 dias antes da relação sexual, e que, posteriormente, a RT-PCR do sêmen

foi positiva para EBOV (28,32). Da mesma forma, o olho, o sistema nervoso central e a mama surgem também como possíveis locais santuário nos humanos para este vírus (33).

Em ocasiões raras, a doença por EBOV em humanos, resultou de contágio laboratorial accidental a partir de vírus conservados em laboratório (3,11).

Transmissão entre humanos

Se um indivíduo fica doente ou morre devido à infecção pelo EBOV, este pode transmiti-la a pessoas saudáveis que entrem em contacto direto com a sua pele ou com os seus fluídos corporais (3,16).

O vírus já foi detetado (por cultura viral) no sangue, urina, sêmen, fezes, saliva, humor aquoso, secreções vaginais e leite materno. Através do teste por RT-PCR foi também identificado RNA viral nas lágrimas e no suor, sugerindo que o EBOV possa estar presente também nestes fluidos (1,3).

De acordo com a OMS os fluidos corporais mais infecciosos são o sangue, as fezes e o vômito (16,34).

A transmissão ocorre com mais probabilidade através de lesões cutâneas ou mucosas desprotegidas (6,11,35). A infecção através da pele intacta é considerada pouco provável embora não possa ser excluída (6).

Estudos laboratoriais em PNH evidenciaram que estes podem ser infetados com EBOV através da inoculação de gotas de vírus na boca e nos olhos. Isto sugere que a infecção humana também pode resultar da transferência involuntária de vírus para as mucosas, através de gotículas lançadas directamente (a curta distância) ou através de mãos contaminadas com gotículas (3,36).

A CDC alerta que o vírus pode permanecer infeccioso durante horas a dias em superfícies inertes (16,37). Não existe evidência suficiente para confirmar a possibilidade da transmissão através da exposição a superfícies contaminadas. No entanto, o risco potencial pode ser altamente reduzido ou eliminado se forem aplicadas medidas de limpeza adequadas (3,34,38).

Não existem casos reportados de transmissão de EBOV entre pessoas através da via respiratória (6,39). Contudo, experiências laboratoriais demonstraram que o EBOV libertado através de pequenas partículas de aerossóis é altamente infeccioso para roedores e PNH (6,40–42). Deste modo, os PS podem estar sujeitos a um maior risco de doença por EBOV, durante procedimentos médicos potencialmente geradores de aerossóis (3,11).

Como referido previamente, a transmissão sexual já foi documentada, sendo, no entanto, difícil determinar a sua frequência. Esta potencial via de transmissão emerge como preocupação por ser uma possível forma de reativação de uma epidemia (28,32).

Relativamente à transmissão vertical mãe-filho, os estudos mostram que grávidas com EBOV acabam por abortar, dar à luz um feto morto ou transmitir a doença ao recém-nascido. Todos os casos descritos resultaram na morte do recém-nascido até ao 19º dia de vida. Quanto à transmissão através do leite materno, ainda não foi demonstrada, apesar do vírus ter sido isolado mais do que uma vez neste fluído corporal (43–45).

A transmissão através de agulhas contaminadas parece ter sido uma causa importante na origem dos primeiros surtos, embora recentemente essa via de transmissão não tenha sido implicada (46,47).

Existe um risco óbvio de transmissão por transplante, mas não existem casos descritos até hoje (9).

Não existe evidência que o EBOV seja transmitido através de mosquitos ou outros artrópodes e se assim fosse, provavelmente, as epidemias teriam sido maiores e de mais difícil controlo (3).

A via de transmissão pode de algum modo influenciar o prognóstico final. Nos primeiros surtos, a taxa de caso/fatalidade foi de 100%, quando a via de transmissão foi por injeção parentérica e, em contraposição, foi de 80% quando a transmissão ocorreu por contacto direto (47).

A Figura 3 (Anexos) apresenta-nos as principais vias de transmissão do vírus e de infeção entre pessoas (48).

Fatores Relacionados com a Transmissão

Embora os primeiros surtos de EBOV tenham sido só identificados em 1976 (Zaire e Sudão), há evidência de que a transmissão deste vírus para a espécie humana já tenha ocorrido anteriormente. Existe evidência de seroconversão para o EBOV, desde pelo menos 1961, apesar de não haver relatos de epidemias nessa época (49–51).

Quando se discutem os fatores relacionados com a transmissão há que ter em conta: o tipo de transmissão, o ambiente em que ela ocorre e os fatores relacionados com o próprio vírus e com o indivíduo.

Em surtos anteriores, a preocupação com a transmissão do vírus focou-se essencialmente na transmissão nosocomial e nos riscos associados aos funerais. Na

epidemia atual, que ocorreu no seio de populações urbanas com alta densidade, foi mais evidenciada a importância da transmissão na comunidade (52).

Transmissão nosocomial

A transmissão nosocomial de doença por EBOV tem sido uma importante causa de mortalidade e morbidade entre os PS e os familiares dos doentes (2,53).

Sabe-se que os procedimentos médicos, muitas vezes por má prática, tiveram um papel major nas epidemias anteriores por amplificarem a disseminação da infecção (3). Um exemplo trágico de um surto com origem iatrogénica foi o que ocorreu em 1976, em Yambuku, Zaire, quando um indivíduo com um quadro febril, infetado com EBOV, não reconhecido como tal, foi tratado como se tivesse malária, usando agulhas, que foram depois utilizadas noutros doentes. A infecção foi transmitida, desta forma, a cerca de 100 pessoas (3,48).

Como já referido, na recente epidemia cerca de 3% de todos os casos confirmados corresponderam a PS, com uma mortalidade de 60% neste grupo (54). Vários fatores contribuíram para esta transmissão, incluindo: triagem incorreta e/ou falha no reconhecimento de pacientes e corpos com doença por EBOV; atraso no diagnóstico laboratorial; disponibilidade limitada de EPP (equipamento de proteção pessoal) e de infraestruturas para a lavagem de mãos adequadas; práticas de terapêuticas parentéricas inadequadas; exposições percutâneas (picadas com agulhas); treino inadequado para uma abordagem segura no tratamento dos resíduos orgânicos e dos rituais fúnebres (3,6,16).

Um dado novo da epidemia recente relaciona-se com a já mencionada possibilidade do homem se tornar um reservatório, o que poderá ter implicações também em termos de transmissão nosocomial (33). Se indivíduos convalescentes necessitarem de cuidados cirúrgicos, pode haver exposição a tecidos ou fluídos orgânicos contaminados, que possibilitam essa transmissão (33).

Transmissão na Comunidade

Funerais

Os rituais de lavagem dos corpos das vítimas por EBOV nos funerais, tiveram um papel importante na disseminação da infecção nos surtos anteriores, e contribuíram, em grande parte, para a recente epidemia na AO (3,11,55,56). Alguns dados mostram que uma percentagem elevada de casos resulta de fenómenos de *supertransmissão*,

por vezes relacionados com funerais, que podem amplificar abruptamente uma epidemia (11,56,57).

Contactos Domésticos

A epidemia atual alertou para a importância da transmissão na comunidade como fator predominante, em epidemias que possam ocorrer em zonas com alta densidade populacional e fracos recursos de saúde, com impossibilidade de isolamento de grande parte dos casos. Na transmissão dentro da comunidade, para além do importante papel dos funerais, e da, não documentada mas possível, transmissão durante as atividades comuns do dia-a-dia (fora do domicílio), ressalta a importância da transmissão em ambiente doméstico (52).

Em relação a esta última, há alguns estudos que demonstram que a transmissão doméstica é baixa quando não existe contacto físico direto com os doentes, sendo que apenas 16% de todos os contactos domésticos desenvolveram doença. A exposição a fluídos corporais, sobretudo de doentes terminais e o contacto com o cadáver, aumentam muito o risco de transmissão (52,55).

Outro estudo, mais recente, baseado na epidemia atual e incluindo perto de mil contactos domésticos, mostra que cerca de 50% contraíram a doença, com um risco de transmissão variando entre 83%, quando se trata de contacto direto, e 8% para contacto mínimo (por exemplo, partilhar uma refeição) (58).

Fatores individuais

No estudo referido anteriormente, foi também avaliado o risco relacionado com a idade dos contactos domésticos, e foi constatado que o risco mais elevado (>60%) correspondia aos adultos, com mais de 30 anos de idade. Chamam também a atenção dois factos: um risco elevado de transmissão para crianças com menos 2 anos de idade; e um aparente baixo risco para crianças e adolescentes entre os 5 e os 19 anos de idade (58).

Em relação ao risco associado ao género, os estudos não são conclusivos. A incidência geral da doença não mostra diferenças significativas entre géneros. Embora alguns estudos pareçam evidenciar um risco mais elevado de contrair a infeção nas mulheres (como principais cuidadoras em ambiente doméstico), os homens poderão estar mais sujeitos à transmissão na qualidade de principais transportadores de doentes para os cuidados de saúde (52,58,59).

É possível que existam fatores genéticos relacionados com a transmissão da doença (levando a maior ou menor facilidade em contrair a infecção) uma vez que, estudos em animais parecem demonstrar a sua influência na patogénese e consequente prognóstico, apoiado pela existência de seroconvertidores assintomáticos (11,49–51). Isto também se relaciona com fatores inerentes ao estado de saúde de quem contacta com o doente (imunocompetência), assim como a existência de lesões cutâneas que facilitem a transmissão.

Fatores inerentes ao próprio vírus

O risco da transmissão do EBOV também depende da quantidade de vírus existente nos fluidos (60). Durante as fases precoces da doença, a quantidade de vírus no sangue pode ser muito baixa, sendo a transmissão pouco provável, mas os níveis aumentam rapidamente e podem exceder as 10^8 cópias de RNA / mL (6,16,60). Um estudo epidemiológico mostrou que os membros de uma família tinham maior risco de infecção se tivessem tido contacto físico com parentes doentes (ou com os seus fluidos corporais) durante estadios tardios da doença, ou tivessem ajudado a preparar os corpos para o funeral (3,6). Vários estudos demonstraram maior carga viral no sangue de doentes que posteriormente faleceram, comparativamente com os sobreviventes (53). Os portadores assintomáticos não parecem transmitir a doença (11,48), contudo, e tendo em conta o referido anteriormente, o vírus pode manter-se por tempo indeterminado nos locais santuário, existindo assim teoricamente um possível risco de transmissão (61).

Outros Fatores Relacionados com a Transmissão

Anteriormente à epidemia na AO, os surtos de doença por EBOV eram tipicamente controlados num período de semanas a alguns meses com baixo número de novas gerações de transmissão entre humanos (62). Este resultado foi atribuído ao facto de a maioria dos surtos terem ocorrido em regiões remotas, com baixa densidade populacional, onde os residentes raramente viajam. Contudo, a recente epidemia demonstrou que a doença por EBOV pode disseminar-se rápida e vastamente. Isto resulta sobretudo de fatores sociais (pobreza associada a altas densidades populacionais em zonas urbanas, com cuidados de saúde e infraestruturas muito precárias, potenciadas por um padrão acentuado de comportamentos migratórios) e tem pouca relação com as características intrínsecas do vírus (62).

Prevenção da Transmissão

As recomendações ao nível da prevenção da transmissão desta doença, refletem sobretudo a realidade de África, continente onde ocorreram a maioria dos surtos por EBOV. Assim, antes de passar à descrição das atitudes e medidas mais indicadas para prevenir a transmissão desta doença, importa referir alguns fatores que historicamente têm dificultado a sua implementação.

Os fatores socioculturais das populações afetadas, não só contribuem significativamente para a disseminação deste vírus, mas também dificultam a implementação de medidas de controlo (63). A pobreza e a insegurança alimentar levam, por exemplo, à necessidade de caçar animais selvagens (como morcegos e PNH) para subsistir (64). Isto amplifica de forma drástica a probabilidade de exposição humana a esta zoonose (2,16,65).

A disseminação do vírus é muitas vezes desencadeada por práticas e crenças culturais (16). Os pacientes e as famílias recorrem a curandeiros tradicionais/espirituais, que servem frequentemente como epicentros para a propagação da doença, por eventual contaminação do espaço, mas sobretudo porque a infeção é transmitida ao próprio curandeiro, que a transmite depois a outras pessoas (16,66).

Nos rituais fúnebres e nas cerimónias de luto o risco de transmissão é alto, porque estas, juntam centenas de pessoas em contacto próximo com cadáveres altamente infecciosos. Frequentemente estas são constituídas por rituais prolongados (que podem durar 3 dias), com práticas que incluem lavagem das mãos com a água usada para lavar os cadáveres (16,66). Torna-se assim complicado implementar funerais em segurança (47).

Muitas das limitações associadas ao controlo da disseminação desta doença resultam de recursos de saúde limitados. A falta de infraestruturas básicas de saúde, de médicos e pessoal treinado, afeta, negativamente, a quantidade, qualidade e a procura dos serviços de saúde. A intensa disseminação do vírus nos hospitais (típica do início destas epidemias) aumenta a desconfiança da comunidade em relação a estes. A população deixa de recorrer a estas infraestruturas, o que contribui para uma disseminação ainda maior da doença (16).

O défice de transporte e de serviços de ambulâncias nos locais afetados, fazem com que, por um lado, alguns pacientes não tenham acesso aos cuidados de saúde e que, por outro, esse transporte se faça sem as condições adequadas (aumentando o risco de contágio durante a viagem) (67,68).

Os fracos recursos para controlo de infeção, com sistemas de vigilância e mecanismos de quarentena escassos, dificultam o rastreio dos contactos e a monitorização dos casos suspeitos, levando ao aumento da transmissão (16).

A maioria dos países afetados também apresenta pouca capacidade laboratorial, dificultando a confirmação rápida de EBOV, medida essencial para controlar estes surtos (68).

As limitações referidas anteriormente em conjunto com o atraso da resposta da ajuda internacional, claramente relevante na epidemia da AO, contribuíram para o avolumar desta (63).

A falta de confiança nos governantes (maioria dos países afetados tem um passado recente de guerra civil e insegurança política) contribui para a desobediência às medidas implementadas e para a desconfiança em relação à ajuda internacional (16,53,69).

Medidas de Controlo e Prevenção

As medidas de prevenção e controlo de infeção são essenciais para prevenir a disseminação do EBOV (4,70). Estas devem ser postas em prática tendo em conta as lições aprendidas em surtos prévios (53), sabendo que quanto mais rápida for a implementação destas ações, menor será o tamanho e o alcance geográfico dos surtos (63,71,72). Uma eventual medida preventiva primária é a vacinação (2,4). Contudo, na presente data, ainda não existem vacinas aprovadas para prevenir a doença por EBOV (4).

Prevenção na Comunidade

O suporte político é crucial para a prevenção e controlo das epidemias por EBOV e implica obrigatoriamente a melhoria das estruturas de saúde (11).

É recomendado que haja uma resposta coordenada ao surto, e que esta seja acionada precocemente (73,74). O registo das medidas preventivas adotadas e a perceção de qual foi a sua eficácia na redução da transmissão é igualmente essencial (63).

As estratégias na comunidade são particularmente relevantes e incluem: vigilância epidemiológica, redução do risco nos domicílios, suporte psicológico e campanhas de informação e educação (53). É importante informar as populações da necessidade de evitar o contacto e/ou consumo de animais selvagens (11). A

população deverá ser orientada no sentido de procurar os serviços de saúde mal surja qualquer sinal/sintoma sugestivo da doença (2).

As interpretações culturais e tradicionais da doença são relevantes e têm componentes a incorporar nas estratégias na comunidade (53). É aceitável fazer rezas às vítimas nos funerais, mas evitando o contacto direto com o corpo e limitando o funeral aos familiares e amigos próximos. O envolvimento dos líderes religiosos é importante, e em conjunto com as autoridades locais e a comunidade, devem trabalhar para tomar decisões apropriadas e seguras em relação à epidemia (73,75). Os governos têm a obrigação de reprimir as práticas ilegais, por exemplo relativamente à ocultação de cadáveres (73,76).

Os aspetos comunitários incluem o envolvimento de voluntários locais e o modo como os *media* cobrem o surtos, parecendo haver vantagem quando estes são anunciados de uma forma equilibrada, sem criar pânico (53).

As forças militares, como observado nalguns surtos prévios, são indispensáveis quando a saúde pública local está sobrecarregada ou no caso da epidemia por EBOV ficar descontrolada (11).

Prevenção nos Cuidados ao Doente

Os grandes desafios das unidades de tratamento são: otimizar os recursos médicos e evitar a infeção nosocomial (11). Para isto deve ser estimulada a aplicação cuidadosa de medidas padrão, resumidas na Tabela 1 (Anexos), quando se fornecem cuidados a todos os pacientes, independentemente dos sinais e sintomas com que se apresentem (70,77–79).

A higiene das mãos é a medida mais importante (70). Para a sua realização correta, deve ser aplicada a técnica recomendada pela OMS, apresentada nas Figuras 4 e 5 (Anexos) (70,80,81). Recomenda-se a utilização de soluções de base alcoólica, que devem estar disponíveis em todas as áreas de cuidados. O uso de sabão e água corrente está indicado quando as mãos se encontram visivelmente sujas (70,80).

Devem ser usadas luvas para qualquer contacto com fluidos corporais. A utilização de máscaras, óculos de proteção e proteções para o rosto deve ser considerada, se houver possibilidade de salpicos destes fluidos para a face. (70,80).

A limpeza das superfícies contaminadas é igualmente mandatária, sendo que o EBOV é suscetível à maioria dos desinfetantes comumente usados (70).

Aplicar protocolos de rastreio apropriados e assegurar que o pessoal da linha da frente está familiarizado com as políticas de intervenção, é de importância máxima (73). De maneira a conter a disseminação do EBOV, é necessário assegurar: a

preparação das equipas médicas, a organização dos rastreios dos contactos (acompanhamento de familiares, amigos, colegas) e das políticas de isolamento, e a vigilância de indivíduos que viajaram, recentemente, para áreas afetadas (70,73).

Os indivíduos que foram expostos ao EBOV devem ser monitorizados para ser identificado rapidamente o desenvolvimento de sinais e/ou sintomas (4). Esta monitorização deve ser realizada de acordo os cuidados apresentados na Tabela 2 (Anexos).

As pessoas expostas devem ser avaliadas medicamente, receber cuidados de *follow-up* e fazer monitorização dos sinais vitais, incluindo a febre, duas vezes por dia, durante 21 dias após o incidente (70,73,80,82). Caso se desenvolva febre neste período, recomenda-se consulta imediata com um especialista de doenças infecciosas (70).

As medidas de quarentena podem ser necessárias, mas, em larga escala, só podem ser implementadas com sucesso com a colaboração de pessoal militar preparado, como observado em alguns estudos (2).

Os casos confirmados e suspeitos devem ser colocados em quartos isolados, tentando esclarecer o diagnóstico dos últimos o mais rapidamente possível (2,70,80,83). Restringir todo o pessoal não necessário, das áreas de isolamento é de extrema importância (70). É preferível impedir o acesso de visitas aos pacientes, mas se isto não for possível, tentar limitar o seu número, satisfazendo as necessidades de bem-estar e saúde do doente (por exemplo incluir nas visitas os filhos) (70,80).

É primordial que todos os visitantes e PS, que estejam na área de isolamento, usem EPP, que deve cobrir todas as áreas de pele exposta, e deve ser aplicado conforme as indicações da Tabela 3 e Figura 6 (Anexos) (70,79–81,83,84). Este é constituído por dois pares de luvas, um fato e um avental não reutilizáveis, uma máscara médica/cirúrgica resistente a líquidos (que não colapsa contra a boca), uma proteção para olhos/rosto e botas à prova de água (70,80). O treino repetido e correto de vestir e despir o EPP, por parte dos PS, é importante, e recomenda-se que seja supervisionado por um colega treinado (4,70).

Aconselha-se a evicção de procedimentos que gerem aerossóis (70,80). Caso não seja possível evitar, recomenda-se o uso de respiradores do tipo PAPR ou N95 (4,70,79,80).

Cada paciente deve ter direito a equipamento de injeção e medicação parentérica exclusivos (70,80,85). O seu uso deve ser limitado ao mínimo necessário para o diagnóstico, a avaliação e tratamento do paciente (70,80,86) e deve seguir os cuidados apresentados na Tabela 4 (Anexos).

Nas atividades diagnósticas laboratoriais, para proceder à colheita segura das amostras, incluindo as de sangue, devem ser seguidas as instruções fornecidas pela OMS (70,80).

Os resíduos, como fezes, urina, vômitos e líquidos resultantes das limpezas e desinfecções, podem ser despejados no esgoto sanitário dedicado a pacientes com febre hemorrágica (70). Os restantes resíduos (incluindo roupa contaminada) devem ser coletados em sacos e contentores apropriados, para serem devidamente tratados (70,80).

O manuseio dos cadáveres deve ser minimizado e efetuado por pessoal treinado (70,80), sendo desaconselhada a lavagem destes corpos (70). Em caso de funeral, os corpos devem ser envolvidos por um saco duplo resistente, selado e colocado, se possível, dentro de um caixão, para ser sepultado (70,80).

Outra consideração importante é a possibilidade de criar equipas voluntárias de sobreviventes à doença, que podem ajudar nos cuidados diretos, para o risco de transmissão ser minorado para os PS (73,87).

Outras medidas preventivas

Para prevenir a transmissão sexual, a CDC e a OMS sugerem que os sobreviventes de doença por EBOV fiquem em abstinência sexual durante 3 a 6 meses; caso contrário devem usar sempre preservativos em qualquer contacto sexual (35,88). Se houver contacto manual com sémen deve proceder-se imediatamente à lavagem das mãos. As indicações da OMS sugerem que o sémen seja testado para o EBOV através da RT-PCR, 3 meses depois do início dos sintomas:

- Se negativo, deve ser repetido no intervalo de 1 semana. Pode ser iniciada atividade sexual após 2 testes negativos.
- Se positivo, o teste deve ser repetido todos os meses e quando surgir um teste negativo deve-se proceder como no ponto anterior (4).

Se não for possível testar o sémen, é sugerido que os homens devam praticar sexo protegido até, pelo menos, 6 meses após o início dos sintomas (4). Contudo alguns estudos, que avaliam a persistência do EBOV, detetaram RNA viral no fluido vaginal por mais de 33 dias (38,89) e no sémen por mais de 9 meses após o início dos sintomas (4,38,89–91).

Como o EBOV pode ser transmitido da mãe para o filho, o CDC recomenda que as mães sob investigação ou com doença confirmada evitem este contacto (incluindo a amamentação), se o filho puder receber cuidados adequados e

alimentação por outros meios (4,92). Apesar do vírus já ter sido isolado no leite materno, não é claro se pode ser transmitido por esta via (4,38). Um estudo sugere que a retoma da amamentação só deverá ocorrer após dois testes RT-PCR negativos no leite materno (44).

Vacinação como Prevenção Primária

Os filovírus dão origem a sete produtos, que estão codificados no genoma, pela seguinte ordem: nucleoproteína (NP), proteína vírica (VP) 35, VP40, glicoproteína (GP), VP30, VP24 e a polimerase (L) (13,93). As espécies EBOV ainda expressam mais duas proteínas não estruturais, adicionais do gene GP: GP solúvel (sGP) (94) e a pequena GP solúvel (95). A GP, com a potencial contribuição da NP e VP40, têm sido os antígenos mais utilizados no desenvolvimento das vacinas (93).

As vacinas contra o EBOV estão em investigação há mais de 30 anos (13). Após uma fase inicial de evolução lenta, tornaram-se num dos focos principais para os laboratórios de pesquisa e para algumas companhias farmacêuticas. Isto deu-se devido à percepção da potencial magnitude duma epidemia por este vírus, marcada pela severa epidemia de ZEBOV na AO, pelos casos importados para o continente europeu e americano, e pelo impacto ao nível da saúde pública mundial.

Estes acontecimentos deram origem a uma grande variedade de plataformas vacinais, que vão desde as vacinas de DNA e de subunidades, aos vetores virais sem replicação e com replicação competente, com a grande maioria tendo como alvo a espécie ZEBOV. Estas incluem as *Virus-Like Particles* (VLPs), réplicas do Vírus de Encefalite Equina Venezuelana (VEEV), adenovírus, *Human Parainfluenza Virus type 3* (HPIV3), citomegalovírus (CMV) e os rhabdovírus: *rabies virus* (RABV) e *vesicular stomatitis virus* (VSV) (93).

Depois de 2014, ensaios clínicos em fase I foram acelerados para as vacinas mais promissoras. Estas garantiam proteção de 100% em PNH, sendo as mais importantes a plataforma adenovírus/MVA e o rVSV-ZEBOV. Existem ensaios clínicos mundiais, completos e a decorrer, em fase I, II, e III, na AO, com resultados preliminares muito promissores (principalmente em PNH), demonstrando eficácia, boa tolerância, imunogenicidade e pouco efeitos adversos (93,96). Contudo, ainda existem preocupações ao nível da segurança e do fabrico e, como consequência, ainda não existem vacinas aprovadas (93).

1. VLPs

As VLPs são produzidas a partir de células infectadas com plasmídeos, que codificam para a proteína de matriz VP40 e a GP dos filovírus (97,98). A co-expressão de proteínas adicionais dos filovírus, tal como a NP e a VP24, pode criar VLPs compostas de 4 proteínas: NP, VP24, VP40 e GP (98). As VLPs que contêm as proteínas NP, a VP40 e a GP do ZEBOV, foram usadas em PNH, como parte de um regime vacinal de 3 e outro de 2 doses, com subsequente exposição homóloga letal, com evidente eficácia (93,99,100).

As VLPs são consideradas como sendo de abordagem segura (13). São altamente imunogênicas e tem demonstrado induzir a resposta imune inata, humoral e celular em roedores e PNH (101,102). Contudo, os mecanismos de proteção ainda não foram bem definidos, mas parecem estar relacionados com as respostas imunes humorais (93).

2. Vacinas de DNA

As vacinas de DNA podem ser rapidamente adaptadas à evolução genética dos agentes patogênicos, não são infectantes, podem usar múltiplos regimes para estimular a imunização, e ser produzidas em grandes quantidades com um baixo custo (13). Estas são características atrativas para vacinas contra patógenos emergentes ou re-emergentes (93). Induzem respostas imunes celulares e humorais, mas requerem administração de várias doses para atingir a imunidade desejada (103). Enquanto as vacinas de DNA-ZEBOV já demonstraram alguma eficácia em modelos de roedores (104,105), em PNH ainda não conseguiram atingir os 100%, embora uma vacina, com um codão otimizado tenha garantido 83% de proteção contra a exposição ao ZEBOV (106).

3. Vetores Vacinais Não-Replicantes

Os vetores vacinais não replicantes são considerados seguros, mas requerem várias doses para ser atingida a imunidade ótima (13).

3.1. VEEV

Os alfavírus podem ser usados como vetores vacinais, referidos como “*replicons*”, através da clonagem do antígeno implicado no local do gene estrutural do

alfavirus. Estes têm a capacidade de transcrever o RNA mensageiro e de replicar o genoma, mas não produzem as partículas virais na ausência das proteínas estruturais dos alfavirus (93). Os *replicons* do VEEV que expressam GP, NP ou ambos, do ZEBOV, já foram experimentados em PNH com resultados inconsistentes (107,108).

3.2. Vetores baseados no Adenovírus Recombinante

Os adenovírus com defeito de replicação, tal como o *recombinant adenovirus serotype 5* (rAd5), são comumente usados como plataformas vacinais. A primeira proteção bem-sucedida nos PNH, resultou de um esquema vacinal com 3 doses de uma vacina de DNA, seguido de um reforço com um vetor rAd5 expressando a GP do ZEBOV (109). Estudos subsequentes mostraram que a vacina rAd5 isolada (sem o esquema inicial de vacina DNA) é eficaz (110,111). A combinação com a vacina de DNA demonstrou também eficácia na proteção cruzada contra a espécie mais recentemente descoberta, a BEBOV (13,112). Apesar das doses de vacinas serem altas em título, a plataforma de rAd5 não é replicativa e assim é considerada segura. Contudo, a produção desta vacina de altos títulos, pode ser problemática (93).

Uma preocupação no uso desta plataforma vacinal é a imunidade pré-existente ao Ad5 (60-90% em humanos) (93). Em infecções experimentais foi demonstrado que a imunidade pré-existente ao vetor diminui a eficácia protetora das vacinas baseadas no rAd5 (111,113–117). Várias estratégias têm sido usadas para ultrapassar este problema. Por exemplo, a administração da vacina via oral, nasal ou intratraqueal parece contorná-lo (13,111,114–116). Outra forma é substituir o vetor rAd5 por serótipos diferentes (Ad26 e Ad35), com menos ou sem imunidade pré-existente em humanos, ou através dos adenovírus específicos de primatas tal como o Ad de chimpanzé (ChAd) e o Ad 21 de símios (113,118).

O uso dos vetores rAd26 e rAd35 deu resultados variáveis (13,93,117). Recentemente, o vetor vacinal rChAd3, mostrou ser eficaz em dose única ou combinado com Ankara Vaccinia modificada, expressando a GP do ZEBOV e do SEBOV (MVA-BN-Filo) (13,119).

Os dados recentes sugerem que a proteção a longo prazo necessita de uma forte resposta de células T CD8⁺ de memória, para restabelecer respostas de células T CD8⁺ efectoras e de memória após nova exposição a ZEBOV (93) .

3.3. ZEBOV Δ VP30 Recombinante

Os sistemas genéticos reversos dos vírus de RNA permitiram o estabelecimento de um ZEBOV recombinante biologicamente contido, por deleção da VP30 (ativador da transcrição específico dos vírus), perdendo o vírus a capacidade de replicação (13,120). Este vetor vacinal demonstrou, recentemente, conferir proteção de 100% a PNH contra a exposição ao ZEBOV, usando um regime vacinal com uma dose, duas doses, ou duas doses com inativação por peróxido de hidrogénio (121). Esta é uma vacina interessante, pois o vetor assemelha-se ao vírus do tipo selvagem, e contém todas as proteínas (menos uma) para estimular a resposta imune específica do ZEBOV. A estratégia vacinal com peróxido de hidrogénio (inativa a vacina) minimiza as preocupações de segurança, quando comparada com outras plataformas (13).

4. Vetores Vacinais de Replicação Competente

Os vetores vacinais de replicação competente normalmente induzem respostas imunitárias fortes e duradouras, mas o seu uso não é aconselhado em indivíduos imunodeficientes, salvo algumas exceções (13).

4.1. HPIV3 Recombinante

Recentemente, dois vetores HPIV3 que expressam, ou apenas a GP ou a GP mais NP do ZEBOV, foram desenvolvidos e usados com sucesso por via intranasal e intratraqueal em PNH (quer com uma quer, sobretudo, com 2 doses) (13,122). O seu uso em aerossol também demonstrou eficácia, contudo alguns sinais clínicos surgiram nos sobreviventes (123).

Os sistemas HPIV3 têm replicação competente, levantando problemas ao nível da segurança nomeadamente em indivíduos imunocomprometidos (93). O vetor apresenta também o problema da imunidade pré-existente, embora não pareça tão preocupante como o do adenovírus, com estudos mostrando a existência de resposta imune, embora esta não possa ser encarada como evidência protetora (13,124).

4.2. Vetores baseados no RABV Recombinante

O vetor baseado no RABV, usado como vacina dupla contra o RABV e o ZEBOV, tem vindo a ser desenvolvido. Uma mutação no aminoácido 333, na glicoproteína do RABV (RABV-G), atenua este vetor (125). O desenvolvimento desta

plataforma levou à geração de três versões diferentes do vetor vacinal, incluindo todas a GP do ZEBOV (126). A mais eficaz parece ser a que mantém a expressão da RABV-G, com 100% de eficácia em dose única (124), embora a vacina inativada, depois de otimizada, também tenha mostrado resultados promissores (127). As respostas imunes humorais e adaptativas concluíram que a sobrevivência era altamente dependente da qualidade da resposta dos anticorpos ao GP do ZEBOV (124). Estes dados são muito encorajadores para o desenvolvimento de uma vacina dupla, para o RABV e o ZEBOV, apesar de a dose vírica de exposição ter sido 10 vezes menor, comparativamente com outros estudos. (127).

4.3. Vetores baseados no VSV Recombinante

O vetor usado para as vacinas do EBOV, não tem a glicoproteína (G) do VSV, fundamental na patogenicidade deste vírus, o que resulta numa versão atenuada do serotipo Indiana do VSV (13,128,129). Os vetores recombinantes do VSV (rVSV) dos EBOV codificam a GP, como imunogénio, no lugar da G; apesar desta vacina vírica ser atenuada, facilmente se propaga e é altamente imunogénica, sendo que os indivíduos imunizados demonstram virémia transitória (96,128,130,131). Um vetor vacinal rVSV alternativo, que mantém a expressão de VSV-G (rVSV-N4CT1-ZEBOV-GP), recentemente demonstrou ser útil como uma vacina contra o ZEBOV em PNH (132).

Atualmente, a plataforma vacinal do EBOV baseada no rVSV" G tem provado ser bem sucedida (93). A vacinação via intramuscular com apenas uma dose, gera proteção completa para a exposição por aerossol de ZEBOV (133,134). Deve sublinhar-se que a proteção contra a exposição por ZEBOV é conferida tanto por via intramuscular como por contacto com a mucosa (135). Os mecanismos de proteção da rVSV-ZEBOV contra a exposição letal do ZEBOV têm vindo a ser avaliados, e os resultados sugerem que os anticorpos são necessários e se correlacionam com a proteção nos PNH (136). Esta plataforma tem sido usada para gerar vacinas para todas as espécies de EBOV (137).

A eficácia desta plataforma vacinal foi averiguada em PNH, como uma vacina multivalente, em dose única, consistindo em partes iguais de vetor vacinal rVSV-filovirus-GP para o MARV, a ZEBOV e a SEBOV, parecendo resultar na proteção a todos, assim como na da TFEBOV (13,138). Também uma vacina com vetores rVSV-SEBOV e rVSV-ZEBOV foi eficaz na exposição a BEBOV heteróloga (139). A vacina rVSV-ZEBOV não causa efeitos adversos em PNH com Síndrome de Imunodeficiência Símia e continua a ser eficaz nestes animais imunocomprometidos (13,140).

Recentemente foi demonstrado que o vetor rVSV-ZEBOV confere 100% de proteção, quando administrado no período de 7 dias antes da exposição letal de ZEBOV em PNH (141). Isto sugere que a vacina possa ser utilizada para estratégias de vacinação em anel, o que parece ser confirmado pelo primeiro estudo de Fase III de uma vacina para o EBOV (rVSV-ZEBOV), sugerindo uma alta eficácia (100%) da mesma (93,96).

5. Vacinas baseadas no CMV recombinante

Muito recentemente foi descrita uma vacina recombinante de CMV com replicação competente, expressando a GP do ZEBOV. A primeira prova de eficácia foi demonstrada no modelo de infestação de macacos rhesus (142). Esta vacina tem potencial para ser desenvolvida numa abordagem vacinal de alta cobertura, devido à capacidade única dos CMV em reinfectarem e se disseminarem, independentemente da imunidade prévia. Estratégias de imunização como esta poderão ser importantes tanto para a preservação da vida selvagem como para a saúde pública humana (93).

CONCLUSÃO

A doença por EBOV apresenta uma alta taxa de mortalidade relacionada com a virulência do agente, a ausência de terapêuticas eficazes, a dificuldade de implementação de medidas de prevenção (nos países onde têm ocorrido as epidemias), e o atraso da chegada da ajuda internacional, a qual se tem revelado fundamental na contenção das epidemias.

O conhecimento do reservatório e das vias de transmissão é elementar para o estabelecimento das medidas de controlo de infeção.

O morcego parece ser o reservatório mais provável da doença, mas ainda não é claro que seja o único. Vários surtos parecem iniciar-se com o contacto humano com este mamífero. A evicção deste é provavelmente uma das medidas mais importantes para impedir futuras epidemias.

A transmissão entre humanos pode ser feita por várias vias, das quais a mais importante é o contacto direto com os pacientes infetados, sobretudo com os seus fluidos corporais nas fases avançadas da doença, ou nos dias seguintes à morte. Na epidemia de 2013-2016, demonstrou-se a possibilidade de transmissão sexual a partir de convalescentes, já assintomáticos e sem evidência de replicação vírica no sangue. Este dado tornou-se preocupante porque transforma o ser humano num potencial reservatório.

A transmissão através de aerossóis, nunca tendo sido evidenciada em contexto epidémico, é também objeto de preocupação, pois a sua possibilidade, demonstrada em estudos laboratoriais, aumenta o receio da sua utilização em atos de bioterrorismo.

A prevenção da transmissão implica a identificação precoce dos casos, o seu isolamento, o uso de EPP adequado por parte dos PS, e cumprimento estrito das normas de utilização. A realização de funerais em segurança é de importância máxima para evitar o contágio neste contexto.

Existem várias vacinas em investigação, decorrendo atualmente vários ensaios clínicos em fase I, II, e III, com resultados preliminares muito promissores. Num futuro próximo prevê-se que o uso de vacinas, como prevenção primária, possa evitar o aparecimento ou a propagação dos surtos.

REFERÊNCIAS

1. Martínez MJ, Salim AM, Hurtado JC, Kilgore PE. Ebola Virus Infection: Overview and Update on Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2015;4:365–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363787>
2. Nina J. Ebolavírus: a 2014 Review for Clinicians. *Acta Med Port*. 2014;27(5):625–33.
3. Bray M, Chertow DS. Epidemiology and pathogenesis of Ebola virus disease. *UpToDate*. 2015. p. 1–12.
4. Bray M, Daniel C. Treatment and prevention of Ebola virus disease [Internet]. *UpToDate*. 2015 [cited 2016 Mar 24]. p. Version 18.0. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-ebola-virus-disease#H344737103>
5. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;377(9768):849–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60667-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60667-8)
6. Centers for Disease Control and Prevention. Review of Human-to-Human Transmission of Ebola Virus [Internet]. CDC. 2015. p. 1–11. Available from: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/human-transmission.html>
7. Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. *J Autoimmun* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;55(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.09.001>
8. Levine MM, Tapia M, Hill A, Sow SO. How the current west african ebola virus disease epidemic is altering views on the need for vaccines and is galvanizing a global effort to field-test leading candidate vaccines. *J Infect Dis*. 2015;211(4):504–7.
9. Dhama K, Malik YS, Malik SVS, Singh RK. Ebola from emergence to epidemic: The virus and the disease, global preparedness and perspectives. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(5):441–55.
10. Olival KJ, Hayman DTS. Filoviruses in bats: Current knowledge and future directions. *Viruses*. 2014;6(4):1759–88.

11. Liu WB, Li ZX, Du Y, Cao GW. Ebola virus disease: from epidemiology to prophylaxis. *Mil Med Res* [Internet]. 2015;2(1):7. Available from: <http://www.mmjournal.org/content/2/1/7>
12. Bray M, Chertow DS. Clinical manifestation and diagnosis of Ebola virus disease. *UpToDate*. 2015. p. 1–14.
13. Wu XX, Yao H-P, Wu N-P, Gao H-N, Wu H-B, Jin C-Z, et al. Ebolavirus Vaccines: Progress in the Fight Against Ebola Virus Disease. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(5):1641–58.
14. Mann E, Streng S, Bergeron J, Kircher A. A Review of the Role of Food and the Food System in the Transmission and Spread of Ebolavirus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(12):1–11.
15. Jacobsen KH, Aguirre AA, Bailey CL, Baranova A V., Crooks AT, Croitoru A, et al. Lessons from the Ebola Outbreak: Action Items for Emerging Infectious Disease Preparedness and Response. *Ecohealth* [Internet]. Springer US; 2016;1–13. Available from: "<http://dx.doi.org/10.1007/s10393-016-1100-5>
16. Roca A, Afolabi MO, Saidu Y, Kampmann B. Ebola: A holistic approach is required to achieve effective management and control. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;135(4):856–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.02.015>
17. Moll R, Reece S, Cosford P, Kessel A. The Ebola epidemic and public health response. *Br Med Bull* [Internet]. 2016;117(1):15–23. Available from: <http://bmb.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/bmb/ldw007>
18. Ogawa H, Miyamoto H, Nakayama E, Yoshida R, Nakamura I, Sawa H, et al. Seroepidemiological Prevalence of Multiple Species of Filoviruses in Fruit Bats (*Eidolon helvum*) Migrating in Africa. *J Infect Dis*. 2015;212:S101–8.
19. Brook CE, Dobson AP. Bats as “special” reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends Microbiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;23(3):172–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2014.12.004>
20. Towner JS, Pourrut X, Albariño CG, Nkogue CN, Bird BH, Grard G, et al. Marburg virus infection detected in a common African bat. *PLoS One*. 2007;2(8):1–5.

21. Amman BR, Jones MEB, Sealy TK, Uebelhoer LS, Schuh AJ, Bird BH, et al. Oral Shedding of Marburg Virus in Experimentally Infected Egyptian Fruit Bats (*Rousettus aegyptiacus*). *J Wildl Dis* [Internet]. 2015;51(1):113–24. Available from: <http://www.bioone.org/doi/10.7589/2014-08-198>
22. O'Shea TJ, Cryan PM, Cunningham AA, Fooks AR, Hayman DTS, Luis AD, et al. Bat flight and zoonotic viruses. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(5):741–5.
23. Hayman DTS. Biannual birth pulses allow filoviruses to persist in bat populations. *Proc Biol Sci* [Internet]. 2015;282(1803):20142591. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673678> \n <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4345444>
24. Anti P, Owusu M, Agbenyega O, Annan A, Badu EK, Nkrumah EE, et al. Human-Bat Interactions in Rural West Africa. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015;21(8):1418–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4517717&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Saéz AM, Weiss S, Nowak K, Lapeyre V, Zimmermann F, Dux A, et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2014;7(1):17–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4309665&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Tapanes E, Detwiler KM, Cords M. Bat Predation by *Cercopithecus* Monkeys: Implications for Zoonotic Disease Transmission. *Ecohealth* [Internet]. Springer US; 2016;1–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10393-016-1121-0>
27. Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, Souquière S, Kilbourne A, Froment J-M, et al. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science*. 2004;303(5656):387–90.
28. Heeney JL. Ebola: Hidden reservoirs. *Nature* [Internet]. 2015;527(7579):453–5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/527453a>
29. Formenty P, Hatz C, Le Guenno B, Stoll A, Rogenmoser P, Windmer A. Human Infection Due to Ebola Virus, Subtype Côte d'Ivoire: Clinical and Biologic Presentation. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1):48–53.

30. Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, Benissan CT, Nabias RJ, Ngoc MT, et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis* [Internet]. 1999;179 Suppl(Supplement_1):S65–75. Available from: http://jid.oxfordjournals.org/cgi/content/long/179/Supplement_1/S65
http://jid.oxfordjournals.org/content/179/Supplement_1/S65.long
31. Weingartl HM, Nfon C, Kobinger G. Review of Ebola virus infections in domestic animals. *Dev Biol (Basel)* [Internet]. 2013;135:211–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689899>
32. Fischer WA, Wohl DA. Confronting Ebola as a Sexually Transmitted Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936667>
33. Adalja AA. Sanctuary Sites: What Lies Behind Ebola Eye Infections, Sexual Transmission, and Relapses. *Heal Secur* [Internet]. 2015;13(6):396–8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/hs.2015.28999.aaa>
34. World Health Organization. What we know about transmission of the Ebola virus among humans [Internet]. Vol. 2014, Media centre; news releases. 2014 [cited 2016 May 22]. p. 2014–6. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/ebola/06-october-2014/en/>
35. CDC. Transmission. CDC [Internet]. 2015 [cited 2016 May 1];(Ebola virus):1–3. Available from: http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/index.html?s_cid=cs_3923
36. Schou S, Hansen AK. Marburg and Ebola virus infections in laboratory non-human primates: a literature review. *Comp Med*. 2000;50(2):108–23.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Q & As on Transmission [Internet]. CDC. 2015 [cited 2016 May 1]. p. 1–4. Available from: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/qas.html>
38. Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, Kaducu F, Lukwiya M, Sanchez A, et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J Infect Dis* [Internet]. 2007;196 Suppl(Supplement_2):S142–7. Available from: http://jid.oxfordjournals.org/content/196/Supplement_2/S142.full
39. World Health Organization. Emergencies preparedness , response Barriers to

- rapid containment of the Ebola outbreak [Internet]. WHO. 2014 [cited 2016 May 22]. p. 1–4. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/overview-august-2014/en/#>
40. Zumbrun EE, Abdeltawab NF, Bloomfield HA, Chance TB, Nichols DK, Harrison PE, et al. Development of a murine model for aerosolized ebolavirus infection using a panel of recombinant inbred mice. *Viruses*. 2012;4(12):3468–93.
 41. Johnson E, Jaax N, White J, Jahrling P. Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. *Int J Exp Pathol* [Internet]. 1995;76(4):227–36. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1997182&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 42. Jones RM, Brosseau LM. Aerosol Transmission of Infectious Disease. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2015;57(5):501–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00043764-201505000-00004>
 43. Nelson JM, Griese SE, Goodman AB, Peacock G. Live neonates born to mothers with Ebola virus disease: a review of the literature. *J Perinatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;(October):1–4. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/jp.2015.189>
 44. Nordenstedt H, Bah EI, de la Vega MD, Barry M, N’Faly M, Barry M, et al. Ebola Virus in Breast Milk. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(4):759–60.
 45. Bower H, Johnson S, Bangura MS, Kamara AJ, Kamara O, Mansaray SH, et al. Effects of Mother’s Illness and Breastfeeding on Risk of Ebola Virus Disease in a Cohort of Very Young Children. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016;10(4):1–10. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004622>
 46. World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International Study Team. *Bull World Health Organ*. 1978;56(2):247–70.
 47. World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an international commission. *Bull World Health Organ*. 1978;56(2):271–93.
 48. Judson S, Prescott J, Muster V. Understanding Ebola virus transmission. *Viruses*. 2015;7(2):511–21.

49. Van der Groen G, Pattyn SR. Measurement of antibodies to Ebola virus in human sera from NW Zaire. Vol. 59, Ann. Soc. belge Méd. trop. 1979. p. 87–92.
50. Gonzalez JP, Nakoune E, Slenczka W, Vida P, Morvan JM. Ebola and Marburg virus antibody prevalence in selected populations of the Central African Republic. *Microbes Infect* [Internet]. 2000;2(1):39–44. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457900002872>
51. Gonzalez JP, Herbreteau V, Morvan J, Leroy ÉM. Ebola virus circulation in Africa: a balance between clinical expression and epidemiological silence. *Bull Soc Pathol Exot* [Internet]. 2005;98(3):210–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267963>
52. Brainard J, Hooper L, Pond K, Edmunds K, Hunter PR. Risk factors for transmission of Ebola or Marburg virus disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2015;0:dyv307. Available from: <http://www.ije.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/ije/dyv307>
53. Shears P, O'Dempsey TJD. Ebola virus disease in Africa: Epidemiology and nosocomial transmission. *J Hosp Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;90(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2015.01.002>
54. World Health Organization. Ebola Situation Report - April 29/2015 [Internet]. WHO. 2015 [cited 2016 May 16]. p. 30. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163829/1/roadmapsitre29April15_eng.pdf?ua=1&ua=1
55. Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, Khan AS, Rollin PE, Peters CJ. Transmission of Ebola Hemorrhagic Fever : A Study of Risk Factors in Family Members , Kikwit , Democratic Republic of the Congo , 1995. *J Infect Dis*. 1995;1:87–91.
56. Victory KR, Dahl BA. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Ebola Transmission Linked to a Single Traditional Funeral Ceremony — Kissidougou, Guinea, December, 2014 - January 2015 [Internet]. CDC. 2015 [cited 2016 May 11]. p. 2–7. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6414a4.htm>
57. Althaus CL. Ebola superspreading. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;15(5):507–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309915701350>

58. Bower H, Johnson S, Bangura MS, Kamara AJ, Kamara O, Mansaray SH, et al. Exposure-Specific and Age-Specific Attack Rates for Ebola Virus Disease in Ebola-Affected Households, Sierra Leone. [Internet]. Vol. 22, Emerging infectious diseases. 2016. p. 1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144428>
59. Agua-Agum J, Ariyaratnam A, Blake IM, Cori A, Donnelly CA, Dorigatti I, et al. Ebola Virus Disease among Male and Female Persons in West Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(1):95–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc1511045>
60. Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A, Crary SM, Vincent M, et al. Rapid Diagnosis of Ebola Hemorrhagic Fever by Reverse Transcription-PCR in an Outbreak Setting and Assessment of Patient Viral Load as a Predictor of Outcome Rapid Diagnosis of Ebola Hemorrhagic Fever by Reverse Transcription-PCR in an Outbreak Setting an. *J Virol*. 2004;78(8):4330–41.
61. Leroy EM, Volchkov VE, Fisher-Hoch SP, Georges-Courbot M-C, Lansoud-Soukate J, Debré P, et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet* [Internet]. 2000;355(9222):2210–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600024053>
62. Osterholm MT, Moore KA, Kelley NS, Brosseau LM, Wong G, Murphy FA, et al. Transmission of Ebola Viruses: What We Know and What We Do Not Know. *MBio*. 2015;6(2):1–9.
63. Chowell G, Nishiura H. Transmission dynamics and control of Ebola virus disease (EVD): a review. *BMC Med* [Internet]. 2014;12(1):196. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/196>
64. Schulte-Herbrüggen B, Cowlishaw G, Homewood K, Rowcliffe JM. The Importance of Bushmeat in the Livelihoods of West African Cash-Crop Farmers Living in a Faunally-Depleted Landscape. *PLoS One*. 2013;8(8):1–13.
65. World Health Organization. Media centre Ebola virus disease [Internet]. WHO. 2015 [cited 2016 May 11]. p. 1–5. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en>
66. Kinsman J. “A time of fear”: local, national, and international responses to a large Ebola outbreak in Uganda. *Global Health*. 2012;8(1):15.

67. Buseh AG, Stevens PE, Bromberg M, Kelber ST. The Ebola epidemic in West Africa: Challenges, opportunities, and policy priority areas. *Nurs Outlook* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;63(1):30–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.outlook.2014.12.013>
68. Lowe JJ, Jelden KC, Schenarts PJ, Rupp Jr. LE, Hawes KJ, Tysor BM, et al. Considerations for Safe EMS Transport of Patients Infected with Ebola Virus. *Prehosp Emerg Care*. 2015;19(2):179–83.
69. Nossiter A. Fear of Ebola Breeds a Terror of Physicians [Internet]. *The New York Times*. 2014 [cited 2016 May 22]. p. 1–5. Available from: http://www.nytimes.com/2014/07/28/world/africa/ebola-epidemic-west-africa-guinea.html?_r=0
70. World Health Organization. Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings , with Focus on Ebola. *World Heal Organ* [Internet]. 2014;(August):1–27. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130596/1/WHO_HIS_SDS_2014.4_eng.pdf?ua=1&ua=1&ua=1
71. Onyango CO, Opoka ML, Ksiazek TG, Formenty P, Ahmed A, Tukei PM, et al. Laboratory Diagnosis of Ebola Hemorrhagic Fever during an Outbreak in Yambio, Sudan, 2004. *J Infect Dis* [Internet]. 2007;196(s2):S193–8. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/520609> \n http://jid.oxfordjournals.org/content/196/Supplement_2/S193.abstract
72. Nkoghe D, Kone ML, Yada A, Leroy E. A limited outbreak of Ebola haemorrhagic fever in Etoumbi, Republic of Congo, 2005. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(8):466–72.
73. Kalra S, Kelkar D, Galwankar SC, Papadimos TJ, Stawicki SP, Arquilla B, et al. The emergence of ebola as a global health security threat: from “lessons learned” to coordinated multilateral containment efforts. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2014;6(4):164–77. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4265832&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Tambo E, Ugwu EC, Ngogang JY. Need of surveillance response systems to

- combat Ebola outbreaks and other emerging infectious diseases in African countries. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2014;3(1):29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130433/nhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130433/pdf/2049-9957-3-29.pdf>
75. Muyembe-Tamfum JJ, Kipasa M, Kiyungu C, Colebunders R. Ebola outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: discovery and control measures. *J Infect Dis* [Internet]. 1999;179 Suppl(Suppl 1):S259–62. Available from: http://jid.oxfordjournals.org/content/179/Supplement_1/S259.long
 76. Bah SM, Aljoudi AS. Taking a religious perspective to contain Ebola. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;384(9947):953. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61344-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61344-1)
 77. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 SUPPL. 2):1–137.
 78. World Health Organization. Standard precautions in health care key elements at a glance. *Infect Control*. 2007;1–2.
 79. Jacob S. Clinical Management of Patients with Viral Haemorrhagic Fever: A Pocket Guide for the Front-line Health Worker. [Internet]. 2014. 1-113 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130883/2/WHO_HSE_PED_AIP_14.05.pdf?npapers3://publication/uuid/37F7BC85-F2A4-4A0B-9C7B-513E1BA87BC6
 80. World Health Organization 2014. Ebola guidance package Infection prevention and control (IPC) Guidance Summary. WHO/EVD/Guidance/IPC/14.1. 2014. 1-5 p.
 81. World Health Organization. Guideline on Hand Hygiene in Health Care in the Context of Filovirus Disease Outbreak Response. 2014. 1-12 p.
 82. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Announces Active Post-Arrival Monitoring for Travelers from Impacted Countries | CDC Online Newsroom [Internet]. CDC. 2014 [cited 2016 May 20]. p. 22–3. Available from: <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p1022-post-arrival-monitoring.html>
 83. World Health Organization. Personal protective equipment in the context of filovirus disease outbreak response. Guideline. 2014;(October):1–12.

84. Organization WH. Glove Use Information Leaflet. Patient Saf [Internet]. 2009;1(August):1–4. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Glove+Use+Information+Leaflet#0>
85. World Health Organization. WHO best practices for injections and related procedures toolkit. WHO. 2010. 1-51 p.
86. World Health Organization. How to safely collect blood samples by phlebotomy from patients suspected to be infected with Ebola. Guideline. 2014;1:1–7.
87. World Health Organization. Liberia: Survivors help train health workers for Ebola care [Internet]. WHO. 2014 [cited 2016 May 11]. p. 2014–6. Available from: <http://www.who.int/features/2014/liberia-ebola-survivors/en/>
88. World Health Organization. Interim advice on the sexual transmission of the Ebola virus disease [Internet]. WHO. 2015 [cited 2016 May 16]. p. 2–3. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/ebola-virus-semen/en/>
89. Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, Trappier SG, Sanchez A, Bressler D, et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. J Infect Dis [Internet]. 1999;179 Suppl:S170–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9988181>
90. Christie A, Davies-Wayne., Cordier-Lasalle T, Blackley DJ, Laney AS, Williams DE, et al. Possible sexual transmission of ebola virus-liberia, 2015. Vol. 64, MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2015.
91. Mate SE, Kugelman JR, Nyenswah TG, Ladner JT, Wiley MR, Cordier-Lasalle T, et al. Molecular Evidence of Sexual Transmission of Ebola Virus. N Engl J Med [Internet]. 2015;373(25):2448–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465384>
92. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Breastfeeding/Infant Feeding in the Context of Ebola [Internet]. Cdc.Gov. 2014 [cited 2016 May 20]. p. 1–2. Available from: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/recommendations-breastfeeding-infant-feeding-ebola.html>
93. Mire CE, Geisbert TW, Feldmann H, Marzi A. Ebola Virus Vaccines - reality or fiction? Expert Rev Vaccines [Internet]. 2016;0584(April):1–27. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27078187>

94. Volchkova VA, Feldmann H, Klenk HD, Volchkov VE. The nonstructural small glycoprotein sGP of Ebola virus is secreted as an antiparallel-orientated homodimer. *Virology*. 1998;250:408–14.
95. Mehedi M, Falzarano D, Seebach J, Hu X, Carpenter MS, Schittler H-J, et al. A new Ebola virus nonstructural glycoprotein expressed through RNA editing. *J Virol* [Internet]. 2011;85(11):5406–14. Available from: <http://jvi.asm.org/content/85/11/5406.short>
96. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015;386(9996):857–66.
97. Jasenosky LD, Neumann G, Lukashevich I, Kawaoka Y. Ebola Virus VP40-Induced Particle Formation and Association with the Lipid Bilayer Ebola Virus VP40-Induced Particle Formation and Association with the Lipid Bilayer. *J Virol*. 2001;75(11):5205–14.
98. Licata JM, Johnson RF, Han Z, Harty RN. Contribution of Ebola Virus Glycoprotein , Nucleoprotein , and VP24 to Budding of VP40 Virus-Like Particles Contribution of Ebola Virus Glycoprotein , Nucleoprotein , and VP24 to Budding of VP40 Virus-Like Particles. *Society*. 2004;78(14):7344–51.
99. Warfield KL, Swenson DL, Olinger GG, Kalina W V., Aman MJ, Bavari S. Ebola Virus-Like Particle – Based Vaccine Protects Nonhuman Primates against Lethal Ebola Virus Challenge. 2007;196(Suppl 2):431–7.
100. Warfield KL, Dye JM, Wells JB, Unfer RC, Holtsberg FW, Schulenin S, et al. Homologous and heterologous protection of nonhuman primates by ebola and sudan virus-Like particles. *PLoS One*. 2015;10(3):1–16.
101. Warfield KL, Aman MJ. Advances in virus-like particle vaccines for filoviruses. *J Infect Dis*. 2011;204(SUPPL. 3):1053–9.
102. Warfield KL, Goetzmann JE, Biggins JE, Kasda MB, Unfer RC, Vu H, et al. Vaccinating captive chimpanzees to save wild chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2014;111(24):1–4. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1316902111>

103. Lu S, Wang S, Grimes-Serrano JM. Current progress of DNA vaccine studies in humans. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(2):175–91.
104. Vanderzanden L, Bray M, Fuller D, Roberts T, Custer D, Spik K, et al. DNA vaccines expressing either the GP or NP genes of Ebola virus protect mice from lethal challenge. *Virology*. 1998;246(1):134–44.
105. Riemenschneider J, Garrison A, Geisbert J, Jahrling P, Hevey M, Negley D, et al. Comparison of individual and combination DNA vaccines for B. anthracis, Ebola virus, Marburg virus and Venezuelan equine encephalitis virus. *Vaccine*. 2003;21(25-26):4071–80.
106. Grant-Klein RJ, Altamura LA, Badger C V., Bounds CE, Van Deusen NM, Kwilas SA, et al. Codon-optimized filovirus DNA vaccines delivered by intramuscular electroporation protect cynomolgus macaques from lethal Ebola and Marburg virus challenges. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(8):1991–2004.
107. Geisbert TW, Pushko P, Anderson K, Smith J, Davis KJ, Jahrling PB. Evaluation in nonhuman primates of vaccines against Ebola virus. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(5):503–7.
108. Herbert AS, Kuehne AI, Barth JF, Ortiz RA, Nichols DK, Zak SE, et al. Venezuelan Equine Encephalitis Virus Replicon Particle Vaccine Protects Nonhuman Primates from Intramuscular and Aerosol Challenge with Ebolavirus. *J Virol* [Internet]. 2013;87(9):4952–64. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.03361-12>
109. Sullivan NJ, Sanchez A, Rollin PE, Yang Z, Nabel GJ. Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates. *Nature*. 2000;408(6812):605–9.
110. Sullivan NJ, Geisbert TW, Geisbert JB, Xu L, Yang Z, Roederer M, et al. Accelerated Vaccination for Ebola Virus Haemorrhagic Fever in Non-human Primates. *Nature*. 2003;424(August):681–4.
111. Richardson JS, Pillet S, Bello A, Kobinger GP. Airway delivery of an adenovirus-based Ebola virus vaccine bypasses existing immunity to homologous adenovirus in nonhuman primates. *J Virol* [Internet]. 2013;87(7):3668–77. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3624216&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

112. Hensley LE, Mulangu S, Asiedu C, Johnson J, Honko AN, Stanley D, et al. Demonstration of cross-protective vaccine immunity against an emerging pathogenic ebolavirus species. *PLoS Pathog.* 2010;6(5):1–9.
113. Kobinger GP, Feldmann H, Zhi Y, Schumer G, Gao G, Feldmann F, et al. Chimpanzee adenovirus vaccine protects against Zaire Ebola virus. *Virology.* 2006;346(2):394–401.
114. Croyle MA, Patel A, Tran KN, Gray M, Zhang Y, Strong JE, et al. Nasal delivery of an adenovirus-based vaccine bypasses pre-existing immunity to the vaccine carrier and improves the immune response in mice. *PLoS One.* 2008;3(10):1–9.
115. Richardson JS, Abou MC, Tran KN, Kumar A, Sahai BM, Kobinger GP. Impact of systemic or mucosal immunity to adenovirus on Ad-based Ebola virus vaccine efficacy in guinea pigs. *J Infect Dis [Internet].* 2011;204 Suppl(Suppl 3):S1032–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21987739>
116. Choi JH, Schafer SC, Zhang L, Kobinger GP, Juelich T, Freiberg AN, et al. A single sublingual dose of an adenovirus-based vaccine protects against lethal ebola challenge in mice and guinea pigs. *Mol Pharm.* 2012;9(1):156–67.
117. Geisbert TW, Bailey M, Hensley L, Asiedu C, Geisbert J, Stanley D, et al. Recombinant adenovirus serotype 26 (Ad26) and Ad35 vaccine vectors bypass immunity to Ad5 and protect nonhuman primates against ebolavirus challenge. *J Virol.* 2011;85(9):4222–33.
118. Roy S, Zhi Y, Kobinger GP, Figuered J, Calcedo R, R. MJ, et al. Generation of an adenoviral vaccine vector based on simian adenovirus 21. *J Gen Virol.* 2006;87(9):2477–85.
119. Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, Trefry JC, Lau-Kilby AW, Johnson J, et al. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nat Med [Internet].* Nature Publishing Group; 2014;20(September):18–23. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nm.3702>
120. Halfmann P, Kim JH, Ebihara H, Noda T, Neumann G, Feldmann H, et al. Generation of biologically contained Ebola viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(4):1129–33.
121. Marzi A, Halfmann P, Hill-Batorski L, Feldmann F, Shupert WL, Neumann G, et

- al. An Ebola whole-virus vaccine is protective in nonhuman primates. *Science*. 2015;348(6233):439–42.
122. Bukreyev A, Rollin PE, Tate MK, Yang L, Zaki SR, Shieh W-J, et al. Successful topical respiratory tract immunization of primates against Ebola virus. *J Virol* [Internet]. 2007;81(12):6379–88. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1900097&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 123. Meyer M, Garron T, Lubaki NM, Mire CE, Fenton KA, Klages C, et al. Aerosolized Ebola vaccine protects primates and elicits lung-resident T cell responses. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3241–55.
 124. Blaney JE, Marzi A, Willet M, Papaneri AB, Wirblich C, Feldmann F, et al. Antibody Quality and Protection from Lethal Ebola Virus Challenge in Nonhuman Primates Immunized with Rabies Virus Based Bivalent Vaccine. *PLoS Pathog*. 2013;9(5).
 125. McGettigan JP, Pomerantz RJ, Siler CA, McKenna PM, Foley HD, Dietzschold B, et al. Second-generation rabies virus-based vaccine vectors expressing human immunodeficiency virus type 1 gag have greatly reduced pathogenicity but are highly immunogenic. *J Virol* [Internet]. 2003;77(1):237–44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=140592&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 126. Blaney JE, Wirblich C, Papaneri AB, Johnson RF, Myers CJ, Juelich TL, et al. Inactivated or Live-Attenuated Bivalent Vaccines That Confer Protection against Rabies and Ebola Viruses. *J Virol*. 2011;85(20):10605–16.
 127. Willet M, Kurup D, Papaneri A, Wirblich C, Hooper JW, Kwilas SA, et al. Preclinical Development of Inactivated Rabies Virus-Based Polyvalent Vaccine Against Rabies and Filoviruses. *J Infect Dis*. 2015;212:S414–24.
 128. Marzi A, Feldmann H, Geisbert TW, Falzarano D. Vesicular Stomatitis Virus-Based Vaccines for Prophylaxis and Treatment of Filovirus Infections. *J Bioterror Biodef*. 2011;01(01):997–1003.
 129. Garbutt M, Liebscher R, Wahl-Jensen V, Jones S, Moller P, Wagner R, et al. Properties of replication-competent vesicular stomatitis virus vectors expressing glycoproteins of filoviruses and arenaviruses. *J Virol* [Internet].

- 2004;78(10):5458–65. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=400370&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
130. Regules JA, H. BJ, Paolino KM, Voell J, Castellano AR, Muñoz P, et al. A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;150401140035006. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1414216> \n <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830322>
 131. Agnandji ST, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, Yerly S, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;374:150401140035006. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1502924> \n <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830326>
 132. Mire CE, Matassov D, Geisbert JB, Latham TE, Agans N, Xu R, et al. Single dose attenuated Vesiculovax vaccines protect primates against Ebola Makona virus. *Nature*. 2015;520(7549):688–91.
 133. Jones SM, Feldmann H, Stroher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, et al. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med*. 2005;11(7):786–90.
 134. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio K, Geisbert JB, Reed DS, Feldmann H, Grolla A, et al. Vesicular stomatitis virus-based vaccines protect nonhuman primates against aerosol challenge with Ebola and Marburg viruses. *Vaccine*. 2008;26(52):6894–900.
 135. Qiu X, Fernando L, Alimonti JB, Melito PL, Feldmann F, Dick D, et al. Mucosal immunization of cynomolgus macaques with the VSVΔG/ZEBOVGP vaccine stimulates strong ebola GP-specific immune responses. *PLoS One*. 2009;4(5):1–11.
 136. Marzi A, Engelmann F, Feldmann F, Haberthur K, Shupert WL, Brining D, et al. Antibodies are necessary for rVSV/ZEBOV-GP-mediated protection against lethal Ebola virus challenge in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013;110(5):1893–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3562844&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

137. Marzi A, Ebihara H, Callison J, Groseth A, Williams KJ, Geisbert TW, et al. Vesicular stomatitis virus-based Ebola vaccines with improved cross-protective efficacy. *J Infect Dis.* 2011;204(SUPPL. 3):1066–74.
138. Geisbert TW, Geisbert JB, Leung A, Daddario-DiCaprio KM, Hensley LE, Grolla A, et al. Single-injection vaccine protects nonhuman primates against infection with marburg virus and three species of ebola virus. *J Virol.* 2009;83(14):7296–304.
139. Mire CE, et al. Vesicular Stomatitis Virus-Based Vaccines Protect Nonhuman Primates against Bundibugyo ebolavirus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(12):1–11.
140. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Lewis MG, Geisbert JB, Grolla A, Leung A, et al. Vesicular stomatitis virus-based Ebola vaccine is well-tolerated and protects immunocompromised nonhuman primates. *PLoS Pathog.* 2008;4(11):1–9.
141. Marzi A, Robertson SJ, Haddock E, Feldmann F, Hanley PW, Scott DP, et al. VSV-EBOV rapidly protects macaques against infection with the 2014/15 Ebola virus outbreak strain. *Science* (80-) [Internet]. 2015;349(6249):739–42. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.aab3920>
142. Marzi A, Murphy AA, Feldmann F, Parkins CJ, Haddock E, Hanley PW, et al. Cytomegalovirus-based vaccine expressing Ebola virus glycoprotein protects nonhuman primates from Ebola virus infection. *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;6(February):21674. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep21674>
143. Kuhn JH, Andersen KG, Bao Y, Bavari S, Becker S, Bennett RS, et al. Filovirus refseq entries: Evaluation and selection of filovirus type variants, Type sequences, And names. *Viruses.* 2014;6(9):3663–82.

ANEXOS

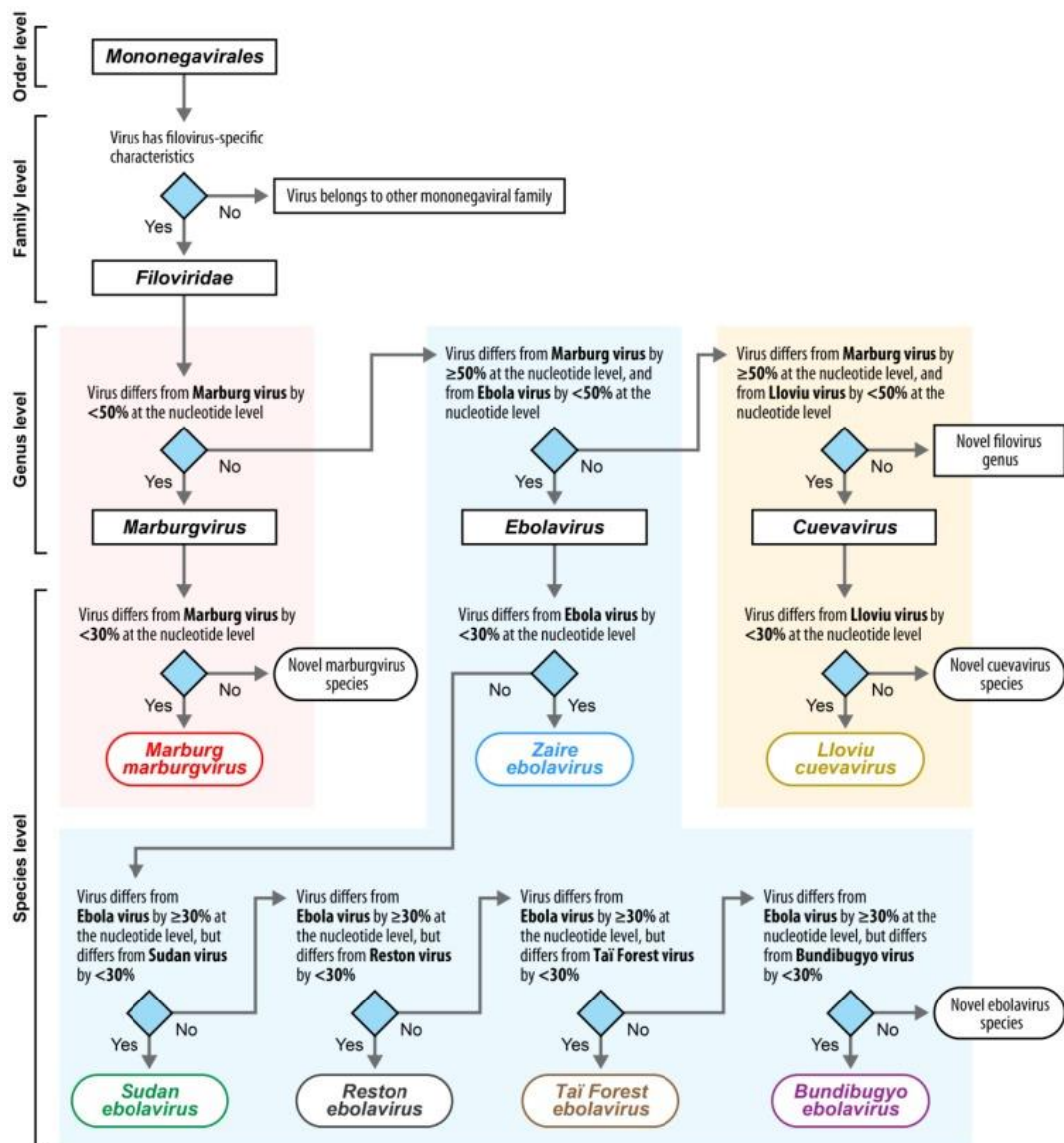


Figura 1 Genome-based classification of novel filoviruses or filovirus genomic sequences. Viruses are classified in the family *Filoviridae* (order *Mononegavirales*) based on a list of biophysical criteria, genomic organization, the type of disease the viruses cause in primates, geographic distribution, and morphology of their virions. Once a novel virus isolate clearly belongs to this family, genomic sequence comparison can help classification into lower taxa. Novel isolates are classified by comparing the genomic sequence of the new isolate first to the genomic sequences to the type viruses of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)-accepted genera, and then to viruses of the ICTV-accepted species. Using taxon-specific genomic sequence divergence cut-offs, the novel isolate can then be automatically classified into existing taxa, unless they require the establishment of novel taxa through existing ICTV mechanisms (143). (Retirado de: Kuhn JH, et al. (2014) *Filovirus refseq entries: Evaluation and selection of filovirus type variants, Type sequences, And names. Viruses* 6:3663–3682)

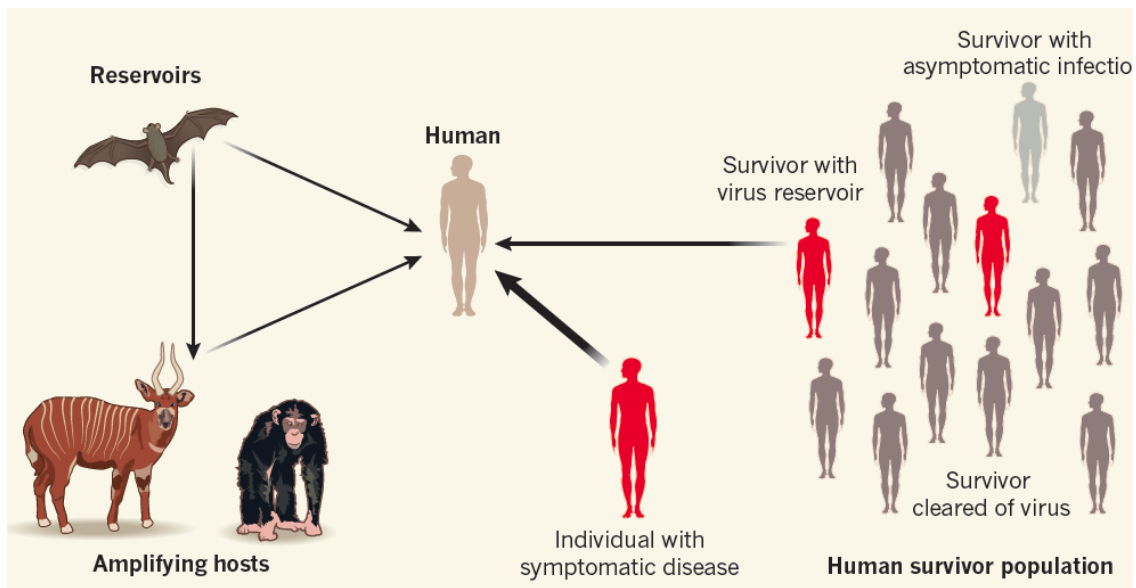


Figura 2 Ebola infection dynamics in animals and humans. Ebola virus has been identified in several animal species, including bats, chimpanzees and forest antelopes. Transmission to humans can occur directly from reservoir species, in which the virus may persist without causing active infection, or from amplifying host species, in which the virus replicates to high levels, often causing illness and death. Most infected people develop acute Ebola virus disease and are highly infectious, although some individuals survive exposure and infection without developing symptoms. There is also growing evidence that the virus can persist in the central nervous system and reproductive organs of some survivors of the disease, with the possibility that these survivors could infect others months after resolution of their acute symptoms. (Retirado de: Heeney JL (2015) *Ebola: Hidden reservoirs*. *Nature* 527:453–455)

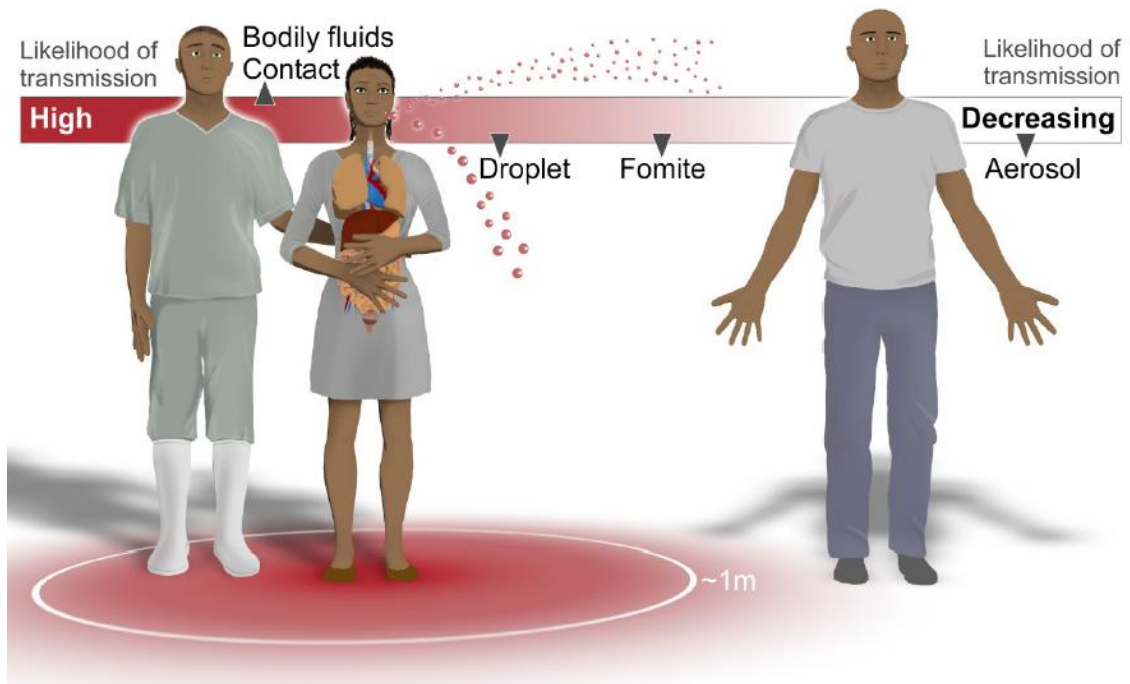


Figura 3 Potential routes of Ebola virus transmission and infection between people. Ebola virus (EBOV) has been isolated from bodily fluids including blood, stool, semen, saliva, and breast milk; contact with these fluids from infected individuals creates a high risk of transmission. These infectious fluids can also be formed into droplets which travel in the air (range unknown, possibly 1 meter) and potentially infect others. EBOV has been detected in dried blood and persists on surfaces, so the possibility of fomite transmission exists. Airborne transmission via small aerosol droplets is unlikely from current EBOV epidemiology. (Retirado de: Judson S, Prescott J, Munster V (2015) *Understanding Ebola virus transmission. Viruses* 7:511–521)

Tabela 1 - Standard Precautions in Health Care: Key Elements at a Glance (Retirado de: World Health Organization (2014) *Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola*. World Heal Organ 1–27.)

| | |
|--|---|
| <p>1. Hand hygiene</p> <p>How to perform hand hygiene:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clean your hands by rubbing them with an alcohol-based formulation, as the preferred mean for routine hygienic hand antisepsis if hands are not visibly soiled. It is faster, more effective, and better tolerated by your hands than washing with soap and water. • Wash your hands with soap and water when hands are visibly dirty or visibly soiled with blood or other body fluids or after using the toilet. <p>Summary technique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hand washing (40–60 sec): wet hands and apply soap; rub all surfaces; rinse hands and dry thoroughly with a single use towel; use towel to turn off faucet. • Hand rubbing (20–30 sec): apply enough product to cover all areas of the hands; rub all surfaces until dry. <p>Summary indications:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Before touching a patient: Clean your hands before touching a patient when approaching him/her. 2. Before clean/aseptic procedure: Clean your hands immediately before accessing a critical site with infectious risk for the patient (e.g. a mucous membrane, non-intact skin, an invasive medical device). 3. After body fluid exposure risk: Clean your hands as soon as the task involving an exposure risk to body fluids has ended (and after glove removal). 4. After touching a patient: Clean your hands when leaving the patient's side after having touched the patient. 5. After touching patient surroundings: Clean your hands after touching any object or furniture when leaving the patient surroundings, without having touched the | <p>4. Gown</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wear a gown to protect skin and prevent soiling of clothing during activities that are likely to generate splashes or sprays of blood, body fluids, secretions, or excretions. • Remove soiled gown as soon as possible, and perform hand hygiene. <p>5. Prevention of needle stick and injuries from other sharp instruments</p> <p>Use care when:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Handling needles, scalpels, and other sharp instruments or devices. <p>6. Respiratory hygiene and cough etiquette</p> <p>Persons with respiratory symptoms should apply source control measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cover their nose and mouth when coughing/sneezing with tissue or mask, dispose of used tissues and masks, and perform hand hygiene after contact with respiratory secretions. <p>7. Environmental cleaning</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use adequate procedures for the routine cleaning and disinfection of environmental and other frequently touched surfaces. <p>8. Linens</p> <p>Handle, transport, and process used linen in a manner which:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevents skin and mucous membrane exposures and contamination of clothing. • Avoids transfer of pathogens to other patients and or the environment. |
|--|---|

| | |
|--|--|
| <p>patient.</p> <p>2. Gloves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wear GLOVES when touching blood, body fluids, secretions, excretions, mucous membranes, non- intact skin. • Change GLOVES between tasks and procedures on the same patient after contact with potentially infectious material. • Remove THEM after use, before touching non-contaminated items and surfaces, and before going to another patient. Perform hand hygiene immediately after removal. <p>3. Facial protection (eyes, nose, and mouth)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wear (1) a surgical or procedure mask and eye protection (eye visor, goggles) or (2) a face shield to protect mucous membranes of the eyes, nose, and mouth during activities that are likely to generate splashes or sprays of blood, body fluids, secretions, and excretions. | <p>9. Waste disposal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensure safe waste management. • Treat waste contaminated with blood, body fluids, secretions and excretions as clinical waste, in accordance with local regulations. • Human tissues and laboratory waste that is directly associated with specimen processing should also be treated as clinical waste. • Discard single use items properly. <p>10. Patient care equipment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Handle equipment soiled with blood, body fluids, secretions, and excretions in a manner that prevents skin and mucous membrane exposures, contamination of clothing, and transfer of pathogens to other patients or the environment. • Clean, disinfect, and reprocess reusable equipment appropriately before use with another patient. • Clean used instruments. • Dispose of used needles and other sharp instruments. |
|--|--|

How to Handrub?

RUB HANDS FOR HAND HYGIENE! WASH HANDS WHEN VISIBLY SOILED

 **Duration of the entire procedure: 20-30 seconds**



Figura 4 How to perform hand hygiene by handrubbing (Retirado de: World Health Organization (2014) *Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola*. World Heal Organ 1–27.)

How to Handwash?

WASH HANDS WHEN VISIBLY SOILED! OTHERWISE, USE HANDRUB

 Duration of the entire procedure: 40-60 seconds

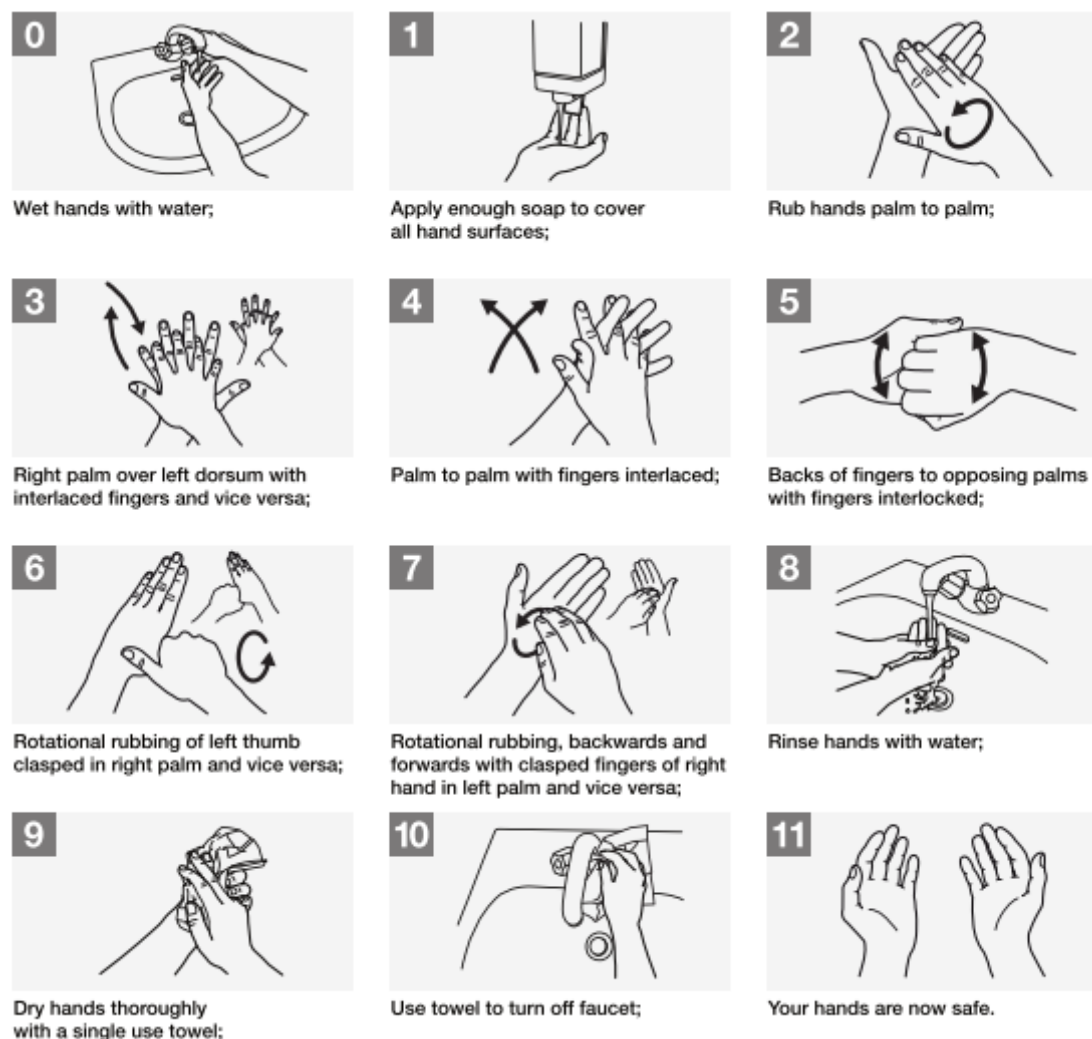


Figura 5 How to perform hand hygiene by handwashing (Retirado de: World Health Organization (2014) *Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola*. World Heal Organ 1-27.)

Tabela 2 Princípios a Aplicar Durante a Monitorização de Pacientes Expostos ao EBOV (70,73)

| | |
|----|--|
| 1) | Apertos de mãos devem ser evitados |
| 2) | Distância de mais do que 1 metro deve ser mantida |
| 3) | EPP não é necessário se: a distância for mantida, o indivíduo estiver assintomático e for garantido que não vai haver contacto com o ambiente potencialmente contaminado |
| 4) | Providenciar aos trabalhadores desta área, soluções alcoólicas para a higiene das mãos. |

Tabela 3 How to use PPE (personal protective equipment) safely and effectively (Retirado de: *World Health Organization (2014) Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola. World Heal Organ 1–27.*)

Although PPE is the most visible control used to prevent transmission, it must be used in conjunction with administrative and engineering controls. PPE must be correctly selected according to risk assessment and used in a safe manner, and they must be available and accessible to health workers. WHO (World Health Organization) has recently provided detailed recommendations for selection and use of PPE for health workers providing clinical care for patients with EVD (Ebola Virus Disease) in the rapid advice guideline “Personal Protective Equipment in the Context of Filovirus Disease Outbreak Response”.

The fundamental principles guiding PPE selection in the context of an EVD outbreak are as follows:

- Balance should be reached between the best possible protection against EVD while allowing health workers to provide the best possible care to patients with maximum ease, dexterity, comfort and minimal heat-associated stress.
- It is most important to have PPE which protects the mucosae – mouth, nose and eyes – from contaminated droplets and fluids. While it is necessary to ensure that skin is not exposed to splashes or when in direct contact with patient or contaminated objects, protection of the mucosae remains a priority.
- Hands are known to transmit pathogens to other parts of the body or face and to other individuals. Therefore, both hand hygiene and gloves are essential, both to protect the health worker and to prevent transmission to others.
- Face cover, protective foot wear, gowns or coveralls, and head cover are also considered essential to prevent transmission of Ebola virus to health workers.

Detailed technical specifications for all PPE items are available in the recent WHO document accompanying the PPE guideline.

Before putting on PPE

Health workers should be trained on the use of PPE as part of their comprehensive IPC (infection prevention and control) training. The training should address the protocols adopted by a specific facility and include practicing both donning and doffing procedures and performing care-related activities while wearing PPE. Their competency in using PPE should be assessed and tested and, ideally, properly documented.

Adequate resources (human, material and financial) must be made available. Management of the resources should include stock management, availability of different sizes and shapes of PPE, placement

of items for easy access, quality of items purchased and line management for reporting shortages. Written protocols need to be in place for donning and doffing stepwise procedures, management of used and potentially contaminated PPE and associated medical devices, including safe discard and decontamination and re-use if recommended by the manufacturer.

Appropriate spaces should be designated so that PPE can be donned and doffed in separate areas. Use of trained observers to monitor for correct PPE donning and doffing is essential. While having the trained observers is a preferable option, using your “buddy” as an observer is also recommended. Careful preparation in the low risk area (e.g. by preparing medications, adding electrolytes to intravenous solutions, handling necessary “sharps” such as needles and glass vials in low risk areas, etc.) for activity in the high- risk area preserves time with the patient, and increases general efficiency and safety.

When putting on PPE

PPE must be put on in the proper order in the donning area as the PPE cannot be modified while in the patient care area. An observer or a “buddy” should check the integrity of the PPE, making sure it is well adjusted, and write the name and role of the person (e.g. “Nurse Doe”), as well as the time of entry into the high-risk zone on the apron (if disposable) or on the front of the head cover. While using a mirror to check and adjust the PPE may be useful, it never replaces an actual “buddy”.

Although the precise sequence of putting on PPE is less important than for the doffing (removing) procedure, it should mirror the reverse order of the removing sequence as closely as possible. It is important also to remember that protecting mucosae is essential, and so eye protection should be put on in a way that it can be taken off as late as possible during the PPE removal process.

Names and times of entry should be properly logged. Two examples of recommended donning procedures are given below:

| Steps recommended to put on PPE including gown | Steps recommended to put on PPE including coverall |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Remove all personal items (jewellery, watch, cell phones, pens, etc.). 2. Put on the scrub suit and rubber boots* in the changing room. 3. Move to the clean area at the entrance of the isolation unit. 4. By visual inspection, ensure that all sizes of the PPE set are correct and the quality is appropriate. 5. Undertake the procedure of putting on PPE under the guidance and supervision of a trained observer (colleague/buddy). 6. Perform hand hygiene. 7. Put on gloves (examination, nitrile gloves). 8. Put on disposable gown made of fabric that is tested for resistance to penetration by blood or body fluids OR to blood-borne pathogens. 9. Put on face mask. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Remove all personal items (jewellery, watch, cell phones, pens, etc.). 2. Put on scrub suit and rubber boots* in the changing room. 3. Move to the clean area at the entrance of the isolation unit. 4. By visual inspection, ensure that all sizes of the PPE set are correct and the quality is appropriate. 5. Undertake the procedure of putting on PPE under the guidance and supervision of a trained observer (colleague) or buddy. 6. Perform hand hygiene. 7. Put on gloves (examination, nitrile gloves). 8. Put on coverall.** 9. Put on face mask. 10. Put on face shield OR goggles. 11. Put on head and neck covering: surgical |

| | |
|--|---|
| <p>10. Put on face shield OR goggles.</p> <p>11. Put on head and neck covering: surgical bonnet covering neck and sides of the head (preferable with face shield) OR hood.</p> <p>12. Put on disposable waterproof apron (if not available, use heavy duty, reusable waterproof apron).</p> <p>13. Put on a second pair of (preferably long cuff) gloves over the cuff of the gown.</p> <p>*If not available, use closed shoes (slip-ons without shoelaces and fully covering the dorsum of the foot and ankles) and shoe covers (nonslip and preferably impermeable).</p> | <p>bonnet covering neck and sides of the head (preferable with face shield) OR hood.</p> <p>12. Put on disposable waterproof apron (if not available, use heavy duty, reusable waterproof apron).</p> <p>13. Put on second pair of (preferably long cuff) gloves over the cuff of the coverall.</p> <p>*If not available, use closed shoes (slip-ons without shoelaces and fully covering the dorsum of the foot and ankles) and shoe covers (nonslip and preferably impermeable).</p> <p>** Do not use adhesive tape to attach the gloves. If the inner gloves or the coverall sleeves are not long enough, make a thumb (or middle finger) hole in the coverall sleeve to ensure that your forearm is not exposed when making wide movements. Some coverall models have finger loops attached to sleeves.</p> |
|--|---|

When wearing PPE

Each action in the high-risk area, like patient care everywhere, must result from a careful risk assessment. While safety of health workers is paramount, the safety of patients is no less important, and so all IPC precautions should be applied to prevent transmission to care providers, patients, and other people associated with the process of care.

Some practical precautions to take during patient care include no touching of the eye protection or mask and keeping hands away from the face, limiting the touching of surfaces and body fluids as much as possible, no leaning against walls, no kneeling down, no sitting, no running.

PPE should never be adjusted during patient care. If a partial or total breach in PPE occurs (e.g., gloves separate from sleeves exposing skin, a glove tears, a needlestick injury occurs, goggles fog up, the mask becomes saturated and collapses onto the nose or mouth, an insect gets inside the goggles or beneath the face shield), the health worker must leave the patient care zone.

Everyone in the high risk area is responsible for contributing to safe and effective patient care. Regardless of rank, anyone should raise a concern and stop all movement and activity if necessary until the concern is voiced and addressed with a risk assessment.

"Buddies" should observe each other's behaviour in the patient care area. If a breach in PPE occurs or the health worker feels unwell, he or she should leave the high-risk zone, together with the "buddy".

When removing PPE

The removal of PPE after leaving the patient care area is a high-risk process. It should follow a stepwise procedure under supervision of a trained observer in a designated doffing area. PPE should be taken off slowly in the correct sequence to reduce the possibility of self-exposure to the Ebola virus.

Disposable PPE items should be disposed in an infectious waste disposal container, without pushing the equipment inside the can by hand. Pushing can be done if a stick is available for that purpose.

Two examples of recommended doffing procedures are shown below.

| Steps recommended to remove PPE including gown | Steps recommended to put on PPE including coverall |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Always remove PPE under the guidance and supervision of a trained observer (colleague). Ensure that infectious waste containers are available in the doffing area for safe disposal of PPE. Separate containers should be made available for reusable items. 2. Perform hand hygiene on gloved hands. 3. Remove apron leaning forward and taking care to avoid contaminating your hands. When removing the disposable apron, tear it off at the neck and roll it down without touching the front area. Then untie the back and roll the apron forward. 4. Perform hand hygiene on gloved hands. 5. Remove outer pair of gloves and dispose of them safely. 6. Perform hand hygiene on gloved hands. 7. Remove head and neck covering taking care to avoid contaminating your face, by starting from the bottom of the hood at the back and rolling from back to front and from inside to outside, and dispose of safely. 8. Perform hand hygiene on gloved hands. 9. Remove the gown by untying the knot first, then pulling from back to front rolling it from inside to outside and dispose of it safely. 10. Perform hand hygiene on gloved hands. 11. Remove eye protection by pulling the string from behind the head and dispose of safely. 12. Perform hand hygiene on gloved hands. 13. Remove the mask from behind the head, by first untying the bottom string above the head and leaving it hanging in front; and then the top string next, from behind the head, and dispose of safely. 14. Perform hand hygiene on gloved hands. 15. Remove rubber boots without touching them (or overshoes if wearing these). If the same boots are to be used outside of the high-risk zone, keep them on but clean and | <ol style="list-style-type: none"> 1. Always remove PPE under the guidance and supervision of a trained observer (colleague). Ensure that infectious waste containers are available in the doffing area for safe disposal of PPE. Separate containers should be made available for reusable items. 2. Perform hand hygiene on gloved hands. 3. Remove apron leaning forward and taking care to avoid contaminating your hands. When removing disposable apron, tear it off at the neck and roll it down without touching the front area. Then untie the back and roll the apron forward. 4. Perform hand hygiene on gloved hands. 5. Remove head and neck covering (bonnet or hood) taking care to avoid contaminating your face, and dispose of safely. 6. Perform hand hygiene on gloved hands. 7. Remove coverall and outer pair of gloves: Ideally in front of a mirror, tilt head back to reach zipper, unzip completely without touching any skin or scrubs, and start removing coverall from top to bottom. After freeing shoulders, remove the outer gloves while pulling the arms out of the sleeves. With inner gloves roll the coverall, from the waist down and from the inside of the coverall, down to the top of the boots. Use one boot to pull off coverall from other boot and vice versa, then step away from the coverall and dispose of it safely. 8. Perform hand hygiene on gloved hands. 9. Remove eye protection (face shield or goggles) by pulling the string from behind the head and dispose of safely. 10. Remove the mask from behind the head, the bottom string first and the top string next, and dispose of it safely. 11. Perform hand hygiene on gloved hands. 12. Remove rubber boots without touching |

| | |
|--|--|
| <p>decontaminate appropriately before leaving the doffing area.</p> <p>16. Perform hand hygiene on gloved hands.</p> <p>17. Remove gloves carefully with appropriate technique and dispose of safely.</p> <p>18. Perform hand hygiene.</p> | <p>them (or overshoes if wearing shoes). If the same boots are to be used outside of the high-risk zone, keep them on but clean and decontaminate appropriately before leaving the doffing area.</p> <p>13. Perform hand hygiene on gloved hands.</p> <p>14. Remove gloves carefully with appropriate technique and dispose of them safely.</p> <p>15. Perform hand hygiene.</p> |
|--|--|

When the hand hygiene indication occurs before a contact requiring glove use, perform hand hygiene by rubbing with an alcohol-based handrub or by washing with soap and water

I. HOW TO DON GLOVES:



1. Take out a glove from its original box



2. Touch only a restricted surface of the glove corresponding to the wrist (at the top edge of the cuff)



3. Don the first glove



4. Take the second glove with the bare hand and touch only a restricted surface of glove corresponding to the wrist



5. To avoid touching the skin of the forearm with the gloved hand, turn the external surface of the glove to be donned on the folded fingers of the gloved hand, thus permitting to glove the second hand

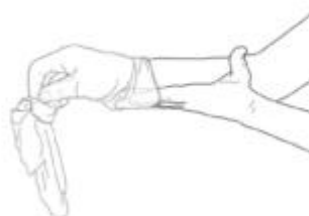


6. Once gloved, hands should not touch anything else that is not defined by indications and conditions for glove use

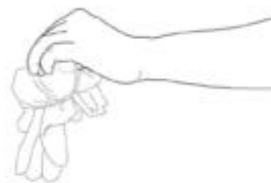
II. HOW TO REMOVE GLOVES:



1. Pinch one glove at the wrist level to remove it, without touching the skin of the forearm, and peel away from the hand, thus allowing the glove to turn inside out



2. Hold the removed glove in the gloved hand and slide the fingers of the ungloved hand inside between the glove and the wrist. Remove the second glove by rolling it down the hand and fold into the first glove



3. Discard the removed gloves

4. Then, perform hand hygiene by rubbing with an alcohol-based handrub or by washing with soap and water

Figura 6 Technique for donning and removing non-sterile examination gloves (Retirado de: *World Health Organization (2014) Interim Infection Prevention and Control Guidance for Care of Patients with Suspected or Confirmed Filovirus Haemorrhagic Fever in Health-Care Settings, with Focus on Ebola. World Heal Organ 1–27.*)

Tabela 4 Normas de Utilização de Equipamentos e Objetos Corto-Perfurantes (70,80,85)

| | |
|----|--|
| 1) | Seringas usadas nunca devem ser recapsuladas ou orientadas para qualquer parte do corpo; |
| 2) | Depositar sempre, estes materiais, num contentor apropriado e resistente, após o seu uso; |
| 3) | Nunca remover estes materiais do recipiente, onde foram colocados, nem manipulá-los diretamente. |